

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die
klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Petra Iris Bäumler, MSc, MPH

aus

München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Conzen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Walter Zieglänsberger

PD Dr. rer. nat. Beate Aeverbeck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Dominik Irnich

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| 1 Einleitung..... | 9 |
| 2 Hintergrund | 11 |
| 2.1 Schmerz – Definition..... | 11 |
| 2.2 Chronischer Schmerz | 11 |
| 2.2.1 Epidemiologie und Krankheitslast | 11 |
| 2.2.2 Gesundheitsökonomische Bedeutung chronischer Schmerzen | 12 |
| 2.2.3 Faktoren der Schmerzchronifizierung | 12 |
| 2.2.4 Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzen | 13 |
| 2.3 Akupunktur in der Behandlung chronischer Schmerzen | 15 |
| 2.3.1 Klinische Bedeutung der Akupunktur in der Behandlung von chronischen Schmerzen.... | 15 |
| 2.3.2 Physiologische Mechanismen der analgetischen Akupunkturwirkung | 16 |
| 2.3.2.1 Rolle endogener Opioide und Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung.... | 17 |
| 2.3.2.2 Wirkung auf das autonome Nervensystem | 18 |
| 2.3.2.3 Veränderte zerebrale Schmerzverarbeitung | 18 |
| 2.3.2.4 Segmentale Inhibition | 18 |
| 2.3.2.5 Lokale Mechanismen..... | 19 |
| 2.3.3 Bisheriger Forschungsstand zu Prädiktoren für die Wirkung der Akupunktur | 19 |
| 2.4 Pathophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung | 21 |
| 2.4.1 Periphere Sensibilisierung | 22 |
| 2.4.2 Zentrale Sensibilisierung | 23 |
| 2.4.2.1 Reizabhängige Steigerung der spinalen synaptischen Erregbarkeit | 23 |
| 2.4.2.2 Spinale heterosynaptische Fazilitation..... | 25 |
| 2.4.2.3 Absteigende Fazilitation und verminderte absteigende Schmerzhemmung | 27 |
| 2.4.2.4 Strukturelle und funktionelle zerebrale Änderungen bei chronischen Schmerzen .. | 27 |
| 2.4.3 Sensorische Zeichen zentraler Sensibilisierung bei chronischen Schmerzerkrankungen .. | 28 |
| 2.5 Sensorische Zeichen zentraler Sensibilisierung als mögliche Prädiktoren für die Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzpatienten | 30 |
| 2.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 3 Material & Methoden | 34 |
| 3.1 Studiendesign | 34 |
| 3.2 Ort der Studiendurchführung | 34 |
| 3.3 Studienzeitraum | 35 |
| 3.4 Patientenpopulation | 35 |
| 3.4.1 Einschlusskriterien | 35 |
| 3.4.2 Ausschlusskriterien | 35 |
| 3.5 Intervention | 35 |
| 3.5.1 Genereller Aufbau des Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramms | 35 |
| 3.5.2 Akupunktur im Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramm | 36 |
| 3.6 Zielparameter | 36 |
| 3.6.1 Hauptzielparameter | 36 |
| 3.6.2 Nebenzielparameter | 36 |
| 3.6.3 Prädiktoren | 37 |
| 3.6.4 Potentielle Confounder / Effektmodifikatoren | 37 |
| 3.7 Erhebung der Zielparameter und der Prädiktoren | 38 |
| 3.7.1 Fragebogen zur subjektiven Evaluation der Akupunkturwirkung | 38 |
| 3.7.2 Erhebung soziodemographischer und schmerzdiagnostischer Daten | 38 |
| 3.7.3 Bestimmung der Schmerzintensität | 38 |
| 3.7.4 Quantitativ Sensorische Testung (QST) des Vibrationsempfindens und des Wind-Up | 38 |
| 3.7.4.1 Bestimmung der Wind-Up-Ratio (WUR) | 39 |
| 3.7.4.2 Bestimmung der Detektionsschwelle für Vibration (VDT) | 39 |
| 3.8 Patientenrekrutierung | 40 |
| 3.9 Organisationsstruktur der Studie im Rahmen des MNS | 40 |
| 3.10 Biometrie | 40 |
| 3.10.1 Fallzahlschätzung | 40 |
| 3.10.2 Datenanalyse | 41 |
| 3.11 Ethik | 43 |
| 3.12 Datenschutz | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 4 Ergebnisse..... | 44 |
| 4.1 Patientencharakteristika | 44 |
| 4.1.1 Anzahl der für die Datenanalyse zur Verfügung stehenden Patienten | 44 |
| 4.1.2 Soziodemographische Patientencharakteristika | 44 |
| 4.1.3 Schmerzdiagnostische Patientencharakteristika..... | 44 |
| 4.2 Einschätzung der analgetischen Akupunkturwirkung anhand des Patientenfragebogens | 47 |
| 4.3 Reduktion der Schmerzintensität im Studienzeitraum..... | 47 |
| 4.3.1 Soforteffekt der Akupunktur gemessen anhand der prozentualen Veränderung der momentanen Schmerzintensität | 47 |
| 4.3.2 Erfolg der multimodalen Therapie im MNS gemessen anhand der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität..... | 48 |
| 4.4 Deskriptive Beschreibung der VDT und der WUR in KA und SA vor der ersten Akupunktur.... | 49 |
| 4.5 VDT und WUR als Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur | 52 |
| 4.5.1 Assoziation der VDT und WUR mit dem im Patientenfragebogen bewerteten Ansprechen auf Akupunktur (primärer Studienendpunkt) | 52 |
| 4.5.1.1 Vergleich der VDT und WUR zwischen Subgruppen gemäß der Antworten im Patientenfragebogen..... | 52 |
| 4.5.1.2 Verteilung der Patienten mit der höchsten WUR und niedrigsten VDT zwischen den gemäß der Antworten im Patientenfragebogen gebildeten Subgruppen..... | 54 |
| 4.5.2 Assoziation der VDT und WUR mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur (sekundärer Zielparameter) | 55 |
| 4.5.2.1 Korrelation der VDT und WUR mit der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität | 55 |
| 4.5.2.2 Vergleich der Patienten mit der höchsten WUR und niedrigsten VDT hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität..... | 56 |
| 4.6 Explorative Analyse der Zusammenhänge von Patientencharakteristika und dem Ansprechen auf Akupunktur zur Identifikation möglicher Confounder | 58 |
| 4.6.1 Assoziation der Patientencharakteristika und der Bewertung des Akupunktureffekts anhand des Patientenfragebogens | 58 |
| 4.6.2 Zusammenhang von Patientencharakteristika mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach Akupunktur | 60 |
| 4.7 Evaluation des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur und den sensorischen Parametern VDT und WUR anhand binärer logistischer Regression | 61 |

| | |
|--|--------------|
| 5 Diskussion..... | 67 |
| 5.1 Wind-Up-Ratio (WUR) als Prädiktor für eine sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten | 67 |
| 5.1.1 Diskussion vor dem Hintergrund von Tierexperimenten zur Akupunkturwirkung auf eine spinale synaptische Fazilitation | 67 |
| 5.1.2 Diskussion vor dem Hintergrund der Mechanismen-basierten Medikamentenforschung | 69 |
| 5.2 Keine Assoziation der analgetischen Wirkung der Akupunktur mit der VDT | 70 |
| 5.3 Einfluss des Alters | 71 |
| 5.4 Bewertung der Vorhersagewerte der WUR und des Alters für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur | 72 |
| 5.5 Charakteristika der Studienpopulation und Implikationen für die externe Validität..... | 73 |
| 5.6 Änderung der Schmerzintensität im Studienzeitraum | 74 |
| 5.7 Limitationen | 75 |
| 5.7.1 Studiensetting und Untersuchereffekt | 75 |
| 5.7.2 Methodik zur Bestimmung der WUR..... | 76 |
| 5.7.3 Methodik zur Bestimmung der VDT | 76 |
| 5.7.4 Erwartungshaltung | 77 |
| 5.7.5 Variabilität der Schmerzareale | 77 |
| 5.7.6 Fallzahl | 78 |
| 5.8 Schlussfolgerung und Ausblick | 78 |
| 6 Zusammenfassung | 80 |
| 7 Referenzen..... | 82 |
| Danksagung | 98 |
| Appendix | i |
| I) Dokumentationsbogen zur Erhebung von Patientendaten | ii |
| II) Fragen zur subjektiven Einschätzung der Akupunkturwirkung..... | iii |
| III) Patienteninformation und Einverständniserklärung | iv |
| IV) Ethikvotum in Kopie | viii |
| V) Eidesstattliche Versicherung..... | ix |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Pin-Prick zur Bestimmung der Wind-Up-Ratio (WUR) | 39 |
| Abbildung 2: Rydel-Seiffer-Stimmgabel zur Bestimmung der Detektionsschwelle für Vibration (VDT) | 40 |
| Abbildung 3: Schmerzintensität im Studienzeitraum | 49 |
| Abbildung 4: Korrelation zwischen der VDT und WUR im KA und im SA | 50 |
| Abbildung 5: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur zwischen Patienten mit niedriger und hoher VDT sowie niedriger und hoher WUR | 57 |
| Abbildung 6: Zusammenhang des Ansprechens auf Akupunktur mit dem Alter | 59 |
| Abbildung 7: Korrelation des Alters mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität (VRS Δ Aku) nach der ersten Akupunktur | 60 |
| Abbildung 8: Graphische Darstellung der mittels logistischer Regression identifizierter Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur | 65 |
| Abbildung 9: Kumulative Responderfunktion der Schmerzreduktion | 66 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Patientenfragebogen zur Wahrnehmung der analgetischen Akupunkturwirkung | 37 |
| Tabelle 2: Referenzwerte der WUR am Handrücken | 41 |
| Tabelle 3: Gründe für Studienausschluss..... | 44 |
| Tabelle 4: Soziodemographische und schmerzdiagnostische Patientencharakteristika | 45 |
| Tabelle 5: Schmerzrelevante Diagnosen in der Studienpopulation | 46 |
| Tabelle 6: Einschätzung der analgetischen Akupunkturwirkung anhand des Patientenfragebogens .. | 47 |
| Tabelle 7: Prozentuale Änderung der Schmerzintensität im Studienzeitraum..... | 48 |
| Tabelle 8: VDT und WUR vor der ersten Akupunktur am ersten Tag des MNS | 50 |
| Tabelle 9: Zusammenhang der VDT und WUR mit weiteren Patientencharakteristika | 51 |
| Tabelle 10: Korrelation von VDT und WUR im KA und im SA mit dem Alter und der Schmerzdauer ... | 51 |
| Tabelle 11: Vergleich der VDT und WUR im KA und im SA zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen | 53 |
| Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit niedriger VDT und hoher WUR hinsichtlich der Bewertung der analgetischen Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen | 54 |
| Tabelle 13: Korrelation der VDT und WUR im KA und im SA mit der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur..... | 55 |
| Tabelle 14: Vergleich der VDT und WUR zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern | 55 |
| Tabelle 15: Vergleich der Patienten mit niedriger und hoher VDT beziehungsweise niedriger und hoher WUR hinsichtlich der Ausprägung Akupunktur-Responder-30 und -50 | 57 |
| Tabelle 16: Vergleich kategorialer Patientencharakteristika zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen | 58 |
| Tabelle 17: Vergleich der Schmerzdauer zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen | 59 |
| Tabelle 18: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur zwischen Patientensubgruppen mit verschiedenen Charakteristika | 60 |
| Tabelle 19: Vergleich der Patientencharakteristika von Akupunktur-Respondern-30 beziehungsweise - 50 und Non-Respondern | 61 |
| Tabelle 20: Vergleich der Schmerzdauer von Akupunktur-Respondern-30 beziehungsweise -50 und Non-Respondern | 61 |
| Tabelle 21: Logistische-Regressionsmodelle zur Confounder adjustierten Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur und der VDT und WUR..... | 64 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| a | Jahr(e) (<i>annus / anni</i>) |
| ACTH | Adrenocortikotropes Hormon |
| AMPA | <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| BDNF | <i>Brain derived neurotrophic factor</i> |
| CCK-8 | Cholecystokinin-8 |
| CGRP | <i>calcitonin gene related peptide</i> |
| Chron | Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen |
| df | Freiheitsgrade (<i>degrees of freedom</i>) |
| DGSS | Deutsche Schmerzgesellschaft (vormals Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<i>deoxyribonucleic acid</i>) |
| F | Frauen |
| GABA | gamma-Amino-Buttersäure |
| H-L-Test | Hosmer-Lemeshow-Test |
| IASP | <i>International Association for the Study of Pain</i> |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision</i>) |
| IL-6 / -1β | Interleukin-6 / -1β |
| IQR | Interquartilsabstand (<i>interquartile range</i>) |
| KA | Kontrollareal |
| KI | Konfidenzintervall |
| K-W | Kruskal-Wallis-Test |
| LTP | Langzeitpotenzierung (<i>long term potentiation</i>) |
| m | Monat(e) |
| M | Männer |
| MW | Mittelwert |
| M-W | Mann-Whitney-U-Test |
| mGlu | metabotrophe Glutamat-Rezeptoren |
| MNS | Münchener Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm |
| MNS-R | Münchener Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm-Rücken |
| n | absolute Häufigkeit / Fallzahl |
| NGF | <i>nerve growth factor</i> |
| NO | Stickstoffmonoxid (<i>nitric oxide</i>) |
| NK1 | Neurokinin-Rezeptor 1 |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| OP | Operation |

| | |
|-------------------------------------|--|
| OR | Odds-Ratio |
| p | p-Wert, Signifikanzwert (<i>probability-value</i>) |
| PGE2 | Prostaglandin E2 |
| QST | Quantitativ Sensorische Testung |
| r | Korrelationskoeffizient nach Spearman, Spearman-Rho |
| R ² | Bestimmtheitsmaß |
| ROC | <i>receiver-operating-characteristic</i> |
| SA | Schmerzareal |
| TCM | Traditionell Chinesische Medizin |
| TRPV-1 | Transienter Rezeptorpotential-Kationenkanal 1 der Vanilloid Unterfamilie |
| VIF | Varianz-Inflationsfaktor |
| VDT | Detektionsschwelle für Vibration (<i>vibration detection threshold</i>) |
| VRS | verbale Rating-Skala |
| VRS Δ Aku [%] | prozentuale Änderung der momentanen Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur im MNS |
| VRS Δ MNS max / durchschn / mom [%] | prozentuale Änderung der maximalen / durchschnittlichen / momentanen Schmerzintensität nach Teilnahme am MNS |
| vs | versus |
| WUR | Wind-Up-Ratio |
| YLD | mit Behinderung gelebte Lebensjahre (<i>years lived with disability</i>) |
| ZNS | zentrales Nervensystem |
| % | relative Häufigkeit in Prozent |

1 Einleitung

Chronische Schmerzen verursachen weltweit einen bedeutenden Anteil der Krankheitslast und der gesundheitsökonomischen Kosten [1-5]. In der modernen Schmerztherapie werden die Entstehung und die Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen im Sinn des bio-psycho-sozialen Modells verstanden [6].

Physiologische Grundlage für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen ist die neuronale Plastizität („Schmerzgedächtnis“) im peripheren und zentralen Nervensystem, ausgelöst durch anhaltende noxische Reize. Insbesondere Mechanismen der zentralen Sensibilisierung sind hierbei von großer Bedeutung, da sie auch nach Heilung der primär schmerzauslösenden Gewebeschädigung zu einem prolongierten Schmerzgeschehen führen können [7].

Akupunktur zählt zu den am häufigsten in der Schmerzmedizin angewendeten alternativen und komplementärmedizinischen Verfahren. Für ihre Wirksamkeit in der Behandlung verschiedener Indikationen chronischer Schmerzen besteht Evidenz des Levels 1a [8,9]. Ihre Kosteneffektivität [10,11] und eine geringe Rate an Nebenwirkungen [12] sind ebenfalls nachgewiesen. Dennoch wird über die zugrunde liegenden Wirkmechanismen noch weitgehend spekuliert. So ist bislang wenig darüber bekannt, welche Patientencharakteristika mit einem Ansprechen auf Akupunktur assoziiert sind. Dies wäre für eine Mechanismen-basierte Therapieoptimierung und eine Verbesserung der Indikationsstellung allerdings notwendig.

Die Tatsache, dass die Akupunktur sowohl im traditionellen Sinn als auch auf Basis neurophysiologischer Evidenz als desensibilisierende Therapie verstanden wird [13,14], legt nahe, dass Patienten mit einer ausgeprägten Sensibilisierung besonders von der Nadeltherapie profitieren. Zur Untersuchung dieser Hypothese könnten Ansätze aus der Medikamentenforschung hilfreich sein. Großes Forschungsinteresse besteht bezüglich einer Prädiktion der Medikamentenwirkung auf der Basis von sensorischen Veränderungen, die mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) erfasst werden. QST bezeichnet die Evaluation von Schmerz- und Detektionsschwellen sowie Zeichen dynamischer Änderungen im Nervensystem, ausgelöst durch verschiedene Reizstimuli. Standardisierte Verfahren der QST wurden etabliert [15]. Anhand des so gewonnenen sensorischen Profils können Rückschlüsse auf die der Schmerzerkrankung zugrunde liegenden Mechanismen gewonnen werden. Diese Informationen sollen in Zukunft zur Entwicklung und Anpassung der Verordnung von analgetisch wirksamen Medikamenten genutzt werden [16]. Als klinisches Zeichen für eine fortgeschrittene zentrale Sensibilisierung, welches im klinischen Alltag leicht zu evaluieren ist, wird ein gesteigertes Wind-Up gewertet [17,16]. Wind-Up bezeichnet die stärkere Schmerzempfindung, ausgelöst durch repetitive Reize, im Vergleich zur Schmerzempfindung, ausgelöst durch einen einfachen Reiz. Diese Schmerzverstärkung durch repetitive Reize kann besonders stark ausfallen, wenn die Stärke der spinalen synaptischen Übertragung durch zentrale Sensibilisierungsprozesse erhöht ist. Patienten mit einem gesteigerten Wind-Up sprachen beispielsweise besser auf Medikamente wie Pregabalin [18] oder das stark wirksame Opiat Oxycodon [19] an, welche in ihrer Wirkungsweise die spinale synaptische Übertragung hemmen.

Auch für die Akupunktur ist anzunehmen, dass sie eine pathologisch gesteigerte spinale synaptische Übertragung reduzieren kann. Gemäß des aktuellen Kenntnisstands könnten dabei beispielsweise eine Aktivierung spinaler und supra-spinaler Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung sowie die Regulation des vegetativen Nervensystems eine Rolle spielen [20-23]. Daher ist zu vermuten, dass insbesondere Patienten mit klinischen Zeichen zentraler Sensibilisierung, wie einem gesteigerten Wind-Up, auf Akupunktur ansprechen.

Eine weitere Mechanismen-basierte Hypothese für die Prädiktion des Akupunktureffekts wäre außerdem, dass eine eingeschränkte Funktion von A β -Fasern mit einer eingeschränkten Akupunkturwirkung einhergehen könnte. Die Erregung dieser berührungsvermittelnden Fasern führt zu einer aktivitätsabhängigen Aktivierung spinaler inhibitorischer Interneurone und somit zu einer Reduktion der Weiterleitung von Schmerzreizen [24,25]. Dieser Mechanismus wird insbesondere für die segmentale Wirkung der Akupunktur verantwortlich gemacht [20,22]. Ein typisches klinisches Zeichen für einen Funktionsverlust von A β -Fasern ist eine eingeschränkte Fähigkeit, mechanische Berührung, beispielsweise Vibrationsreize, zu detektieren [26]. In einer Sekundäranalyse einer vorangegangenen Studie an gesunden Probanden [27] zeigte sich eine positive Assoziation der Detektionsschwelle für Vibration mit einem Anstieg der Hitze- und Druckschmerzschwelle nach manueller Akupunktur [28]. Eine eingeschränkte Detektionsfähigkeit von mechanischen Reizen (Hypästhesie) wird ebenfalls als Zeichen zentraler Sensibilisierungsprozesse bei chronischen Schmerzpatienten gewertet [16].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es erstmalig die Hypothese zu untersuchen, ob Zeichen einer zentralen Sensibilisierung, wie ein gesteigertes Wind-Up und eine Hypästhesie im Sinn einer verminderten Detektionsfähigkeit für Vibration, mit einem Ansprechen auf Akupunktur assoziiert sind.

Die gewonnenen Ergebnisse könnten zum besseren Verständnis der Akupunkturwirkung und damit zu einer Optimierung der Therapie chronischer Schmerzen beitragen. Darüber hinaus sind die gewonnenen Hinweise auch relevant für Krankheiten und Symptome wie, Fibromyalgie, chronischer Ganzkörperschmerz, chronisches Erschöpfungssyndrom und Schlaflosigkeit, die mit Zeichen zentraler Sensibilisierung einhergehen [29].

2 Hintergrund

2.1 Schmerz – Definition

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert Schmerz folgendermaßen:

„Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer bestehenden oder möglichen Gewebeschädigung verbunden ist oder mit derartigen Ausdrücken beschrieben wird.“ [30]

Die Betonung der emotionalen Komponente des Schmerzerlebens zeigt, dass es sich beim Phänomen Schmerz um weit mehr als ein somatisches Symptom, die sogenannte Nozizeption, handelt. Somit wird Schmerz als Bewusstseins erfahrung verstanden. Auch eine Gewebeschädigung kann, muss aber nicht vorhanden sein, wenn Schmerz empfunden wird. Dieser Sachverhalt hat vor allem bei chronischen Schmerzerkrankungen, in denen der Schmerz seine Schutz und Warnfunktion verloren hat und als eigenständiges Krankheitsgeschehen auftritt, große Bedeutung [6].

2.2 Chronischer Schmerz

2.2.1 Epidemiologie und Krankheitslast

Chronischer Schmerz stellt weltweit ein bedeutendes gesundheitsökonomisches Problem dar. Laut Schätzungen aus dem *Pain in Europe Survey*, der bislang größten epidemiologischen Untersuchung zu chronischem Schmerz (basierend auf mehr als 46.000 Interviews in Europa), beläuft sich die Punktprävalenz in der europäischen Bevölkerung auf 19% [1]. Deutschland liegt mit einem Bevölkerungsanteil chronischer Schmerzpatienten von 17% nur knapp unter dem europäischen Durchschnitt. In einer weiteren altersstandardisierten Untersuchung in 18 Ländern unter 42.000 Befragten gaben 37% in Industrieländern und 41% in Entwicklungsländern an, unter chronischen Schmerzen zu leiden [31]. In der *Global Burden of Disease Study* wurde gezeigt, dass im Jahr 2010 allein Kreuzschmerz mit 11% die weltweite Hauptursache für die mit Behinderung gelebten Lebensjahre (*years lived with disability*, YLD) darstellt [4]. Muskuloskelettale Erkrankungen machen laut entsprechenden Schätzungen 21% der globalen Krankheitslast gemessen anhand der YLDs aus [32]. 38% der weltweit von Kreuzschmerz verursachten YLDs gehen auf chronische Verläufe zurück [5]. Die Prävalenz von Schmerzerkrankungen mit einer neuropathischen Komponente wird auf 7 - 10% geschätzt [33]. Chronische Schmerzen gehen mit einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität einher. Dabei korreliert die Schmerzintensität stark negativ mit der Lebenszufriedenheit [34]. Der hohe Leidensdruck chronischer Schmerzpatienten wird anhand der zur Berechnung der Krankheitslast zugrunde gelegten Gewichtungsfaktoren (*disability weights*) deutlich. Für Rückenschmerz (ohne Schmerz in den Beinen) wird der Gewichtungsfaktor auf 0,366 (95%-KI:0,248 - 0,499) geschätzt. Im Vergleich dazu liegt der Gewichtungsfaktor für Tuberkulose bei 0,331 (95%-KI:0,222 - 0,450) [35].

2.2.2 Gesundheitsökonomische Bedeutung chronischer Schmerzen

Die durch chronische Schmerzen entstehenden Gesundheitskosten sind enorm. Allein für Kreuzschmerz wird von Ausgaben des deutschen Gesundheitssystems in einer Höhe von 2,2% des Bruttoinlandsproduktes ausgegangen [2]. Es ist bekannt, dass chronische Schmerzpatienten das Gesundheitssystem, z.B. durch häufige Arztbesuche, weitaus stärker beanspruchen als der Rest der Bevölkerung [36]. Rund ein Drittel chronischer Schmerzpatienten gaben in der oben erwähnten europaweiten Untersuchung an, drei oder mehr Ärzte wegen ihres chronischen Schmerzleidens aufgesucht zu haben [1]. In einem europäischen Konsensuspapier zum Thema chronischer Schmerz, zu dem ebenfalls eine europaweite Befragung durchgeführt wurde, ist die Rede von durchschnittlich sieben Kontakten pro Jahr mit Leistungsträgern des Gesundheitswesens, wobei 22% der Patienten sogar mehr als zehn Termine im Jahr wahrnahmen [3]. Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, die den Großteil der Schmerzerkrankungen ausmachen [1,3], verursachten in Deutschland 2008 Kosten von rund 869 Millionen Euro und sind somit auf dem gleichen Kostenniveau wie psychische und Verhaltensstörungen [37]. Vor allem die indirekten Kosten durch teilweise oder gänzliche Arbeitsunfähigkeit fallen hier ins Gewicht. Muskuloskelettale und Bindegewebserkrankungen gelten als die häufigste Ursache für krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit und als zweithäufigster Grund für Frühverrentung [38]. In Deutschland wird pro Patient die mittlere Zahl der durch chronischen Schmerz verlorenen Arbeitstage auf 17,6 im Jahr geschätzt. Über ein Drittel der Patienten verlieren ihre Arbeitsstelle oder müssen schmerzbedingt zumindest ihren Aufgabenbereich wechseln [1]. In dem soeben genannten europäischen Konsensuspapier ergaben sich ebenfalls alarmierende Zahlen zu den indirekten Kosten, verursacht durch chronischen Schmerz. Rund 21% der chronischen Schmerzpatienten können nach eigenen Angaben aufgrund ihrer Erkrankung gar nicht mehr arbeiten, 28% fühlen sich in ihrer beruflichen Tätigkeit eingeschränkt, und für 61% ergaben sich schmerzbedingt Änderungen in ihrem Arbeitsverhältnis [3].

2.2.3 Faktoren der Schmerzchronifizierung

Die Intensität von chronischen Schmerzen korreliert kaum, beziehungsweise nur bedingt, mit vorhandenen Gewebeschädigungen [39-41]. Vielmehr wurden zahlreiche pathophysiologische Mechanismen identifiziert, die zu einer Sensibilisierung des peripheren und zentralen Nervensystems führen. Diese werden gesondert in Kapitel 2.4. dargestellt. Chronische Schmerzerkrankungen allein auf der Basis eines biologischen Modells zu erklären wäre allerdings zu kurz gefasst. Im Verständnis der modernen Schmerztherapie wird von einer engen Verwobenheit von biologischen und psychosozialen Faktoren ausgegangen, die in ihrer Gesamtheit das Entstehen chronischer Schmerzen begünstigen und gleichzeitig an ihrer Aufrechterhaltung beteiligt sind. Das heute geltende bio-psycho-soziale Modell chronischer Schmerzen wurde erstmals von Engel im Jahr 1977 beschrieben [42]. Aus der modernen Medizin ist es heutzutage, auch außerhalb der Schmerzmedizin, nicht wegzudenken und mündete in der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF [43]) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO). Die Tatsache, dass chronischer Schmerz meist multifaktoriell bedingt ist, wurde von offizieller Seite durch

die Einführung einer Codierung für die „Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ (F45.41) in der 10. Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision*; ICD-10) Rechnung getragen.

Analog wurden bedeutende soziodemographische Risikofaktoren für chronischen Schmerz identifiziert. Diese sind, neben weiblichem Geschlecht und ansteigendem Alter, auch ein niedriger sozioökonomischer Status im Sinn eines geringen Einkommens und eines niedrigen Bildungsniveaus. Als psychische Faktoren der Schmerzchronifizierung fanden sich Arbeitsplatzunzufriedenheit, Unsicherheit sowie Missbrauchs- und Gewalterfahrungen in der Vergangenheit, besonders in der Kindheit. Auch Patienten mit Depression, chronischem Erschöpfungssyndrom und einer katastrophisierenden Einstellung haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ein chronisches Schmerzleiden zu entwickeln [44,45].

Umgekehrt scheinen chronische Schmerzen häufig mit psychischen Komorbiditäten, wie Depressionen und Schlafstörungen einherzugehen [1]. Folglich scheint eine bidirektionale Beziehung zwischen der Schmerzchronifizierung und der mentalen Gesundheit vorzuliegen, die sich mintunter durch parallele neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) erklären lässt [46].

Trotz all dieser Erkenntnisse findet das bio-psycho-soziale Schmerzverständnis in der täglichen Praxis nach wie vor nur in spezialisierten Einrichtungen Anwendung [47]. Ein hoher Prozentsatz chronischer Schmerzpatienten, laut aktueller Daten über ein Drittel, klagen über einen unzureichenden Erfolg der angewendeten Therapie [3]. Es ist plausibel, dass einzelne Therapieverfahren dem komplexen Zusammenspiel von biologischen und psychosozialen Krankheitsfaktoren häufig nicht gerecht werden können. Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung und Implementierung der Multimodalen Schmerztherapie.

2.2.4 Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzen

Die Diagnostik chronischer Schmerzen, wie die resultierende Indikationsstellung für die Therapie, sollte im Rahmen eines interdisziplinären Assessments erfolgen. Dabei sollten mindestens zwei unterschiedliche Disziplinen beteiligt sein, davon eine ärztliche und eine psychotherapeutische. Zentrale Inhalte dieses Assessments sind die Abklärung von potentiell bedrohlichen Erkrankungen („red flags“) und von Risikofaktoren für die Schmerzchronifizierung („yellow flags“), die Bestimmung des Funktionsstatus, die Erhebung von Befunden am Bewegungsapparat und die Identifikation von psychischen Komorbiditäten sowie sozialer und biographisch bedingter Belastungsfaktoren. Je nach Fall kommen auch psychophysikalische Testverfahren, weitergehende neurologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren zum Einsatz [48]. Im interdisziplinären Diskurs wird ein Behandlungskonzept erstellt, welches ebenfalls interdisziplinär gestaltet und individuell auf den Patienten abgestimmt sein sollte. Als Goldstandard für die Behandlung chronischer Schmerzen gilt heute die multimodale Therapie [49,50].

Diese Herangehensweise wurde insbesondere von John Bonica, einem während des zweiten Weltkriegs in einem Militärkrankenhaus tätigen Arzt, der selbst unter chronischen

Schulderschmerzen litt, entwickelt und propagiert. Er beobachtete, dass eine monomodale Therapie bei chronischen Schmerzpatienten selten zu langfristigen Verbesserungen führte. Daher entwickelte er ein Vorgehen für Diagnostik und Therapie bei chronischen Schmerzen, dessen Basis ein interdisziplinäres Ärzteteam bildete [51]. Die Grundzüge dieses Konzepts haben bis heute Gültigkeit. Bonica ist Mitbegründer der weltweit bedeutendsten Gesellschaft zum Studium des Schmerzes, der IASP [52]. Als deutsche Sektion der IASP wurde 1975 die Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS) gegründet. Diese ist die größte europäische dem Schmerz gewidmete Gesellschaft [53].

Für multimodale interdisziplinäre Schmerztherapieprogramme sind lang anhaltende Verbesserungen im Sinn einer gesteigerten Lebensqualität und der Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit vornehmlich für Kreuzschmerzen nachgewiesen [54,55]. Daher hat die multimodale Schmerztherapie in europäische sowie US-amerikanische Therapieleitlinien Eingang gefunden [56-58]. In Deutschland werden Patienten mit chronischen Schmerzen verschiedenster Art im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie entweder indikationsspezifisch oder in gemischten Gruppen behandelt. Die Erfolge dieser Schmerzintensivprogramme zeigen sich in einer Verbesserung der Schmerzintensität, der Lebensqualität, einer gesteigerten Funktions- und Arbeitsfähigkeit, geringerer Depressivität und ihrer Kosteneffektivität [59-65].

Zur Qualitätssicherung in der multimodalen Schmerztherapie wurde in Deutschland die Ad-hoc-Kommission „Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie“ der DGSS eingerichtet. Bisher erfolgten vier Publikationen mit Empfehlungen zu Struktur und Prozessen der interdisziplinären Diagnostik und der multimodalen Schmerztherapie [47,48,66,67]. Wegweisend für die Indikationsstellung zur multimodalen Schmerztherapie sind die Schwere und die Multidimensionalität der Schmerzerkrankung sowie das Vorhandensein von somatischen und psychischen Komorbiditäten. Die multimodale Schmerztherapie fällt aufgrund ihrer Struktur- und Prozesseigenschaften in den kurativen Sektor, obgleich eine gänzliche Heilung chronischer Schmerzen in vielen Fällen nicht zu erwarten ist [67]. Definiert wird die multimodale Schmerztherapie als eine gleichzeitige, inhaltlich, zeitlich und in der Vorgehensweise aufeinander abgestimmte umfassende Behandlung unter Einbeziehung somatischer, körperlicher und psychologisch übender sowie psychotherapeutischer Verfahren mit identischem Therapieziel. Durchgeführt wird die multimodale Schmerztherapie von einem interdisziplinären Therapeutenteam in Patientengruppen unter ärztlicher Leitung. Gemeinsames Ziel von Therapeuten und Patient sollte stets eine realistisch formulierte Verbesserung der Funktionsfähigkeit sein. Entscheidend sind ein gemeinsames Verständnis der chronischen Schmerzkrankheit im Allgemeinen und hinsichtlich des einzelnen Patienten im Speziellen, vor dem Hintergrund des bio-psycho-sozialen Modells, sowie eine optimale Kommunikation zwischen allen Beteiligten. Dies sollte in regelmäßigen Teamsitzungen, die der Überprüfung des Therapieerfolges dienen, gepflegt werden [66].

2.3 Akupunktur in der Behandlung chronischer Schmerzen

2.3.1 Klinische Bedeutung der Akupunktur in der Behandlung von chronischen Schmerzen

Akupunktur bezeichnet die Nadelung, das Stechen, bestimmter Punkte auf der Körperoberfläche. Es gilt als allgemein akzeptiert, dass Akupunktur ihren Ursprung in China findet. Seit über 2000 Jahren wird dort die Stimulation bestimmter Körperstellen, der Akupunkturpunkte, mit Nadeln zur Behandlung und Prävention von Krankheiten angewendet [68].

Nach dem Ende der Kulturrevolution wurde die Vielfalt der chinesischen Medizin, die sich neben der Akupunktur auch auf Kräutertherapie, Massagetechniken und körperlich übende Verfahren stützt, unter dem Begriff der Traditionell Chinesischen Medizin (TCM) zusammengefasst und für andere Länder zugänglich gemacht. So erfuhr die Akupunktur in den 70-er Jahren auch in Europa vermehrte Aufmerksamkeit. Viele Abwandlungen der traditionellen Nadeltechnik, wie das Dry Needling zur Behandlung myofaszialer Triggerpunkte [69] und die Mikrosystemakupunktur [70], um nur zwei Beispiele zu nennen, wurden erst in der westlichen Welt entwickelt. Heute wird die Akupunktur weltweit angewendet und gehört in Europa zu den am häufigsten angewendeten komplementärmedizinischen Therapieformen, vor allem in der Schmerztherapie [71]. Seit den bisher weltweit größten Akupunkturstudien, den „Modellvorhaben Akupunktur“, die zu Beginn der 2000-er Jahre in Deutschland mit Unterstützung der Krankenkassen durchgeführt wurden [72], wird Akupunktur in der Gebührenordnung für Ärzte bei den Indikationen Rückenschmerz und Schmerzen bei Kniegelenksarthrose aufgeführt. Qualitätssichernde Maßgaben sind gemäß des § 135 Absatz 2 Sozialgesetzbuch V geregelt.

Am umfangreichsten ist die Wirkung der Akupunktur für ihren Einsatz bei chronischen Schmerzerkrankungen belegt. Eine umfassende Metaanalyse individueller Patientendaten zu den Indikationen Nackenschmerz, Kreuzschmerz, Schulterschmerz, Kniegelenksarthrose sowie Kopfschmerz und Migräne stellt hierzu wissenschaftliche Evidenz des Levels 1a dar [8]. Darüber hinaus bestehen qualitativ hochwertige Studien, welche auf eine Wirksamkeit der Akupunktur auch bei akuten Schmerzen [73,74], Schmerzen bei Krebserkrankungen [75], post-operativer Übelkeit und Erbrechen [76], allergischen Erkrankungen [77-80], Depression [81] und in der Reproduktionsmedizin [82] hinweisen. Auch für die Kosteneffektivität der Akupunktur gibt es für die Behandlung der genannten Indikationen weitreichende Hinweise [10,83-85,11]. Zudem gilt Akupunktur als nebenwirkungsarme Methode [86,12]. Der Nadelschmerz und kleinere Blutungen an der Einstichstelle bilden den größten Anteil der durch Akupunktur verursachter Nebenwirkungen. Vegetative Reaktionen werden ebenfalls regelmäßig beobachtet, diese klingen allerdings meist während der Sitzung wieder ab. Selten sind schwere unerwünschte Wirkungen, wie Pneumothorax, zu beobachten. In Einzelfällen traten Verletzung von Nerven und starke Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle auf. Derartige unerwünschte Wirkungen sind bei fachgerechter Durchführung vermeidbar, was die Bedeutung einer fundierten Ausbildung für Akupunkteure unterstreicht.

Die Problematik, die sich bei der wissenschaftlichen Evaluation der Wirksamkeit von Akupunktur stellt, ist die Tatsache, dass viele Scheinakupunkturverfahren, sogenannte Sham-Akupunktur wie die

Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten, die oberflächliche Nadelung, die Verwendung nicht-penetrierender Nadeltrappen oder Scheinlaserapparaturen, ebenfalls klinisch relevante Effekte hervorrufen. Diese übersteigen den Effekt von pharmakologischen Placebos deutlich [87]. In den Modellvorhaben war die Sham-Akupunktur, in diesem Fall die Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten, sogar teilweise den entsprechenden Standardtherapien bei den untersuchten Indikationen überlegen oder zumindest gleich wirksam [72]. Besonders bei Indikationen aus dem Bereich chronischer Schmerz ist allerdings gezeigt, dass die Verum- der Sham-Akupunktur überlegen ist [9]. Folglich ist von einer gewissen Punkt- und Stimulationsspezifität auszugehen.

Neben den zahlreichen im folgenden Kapitel erläuterten neurophysiologischen Mechanismen zeigt vor allem die qualitative Forschung die Bedeutung von weiteren im Theoriegebäude der Akupunktur verankerten Elementen, wie dem Therapiesetting, der Kommunikation zwischen Arzt und Patient und dem ganzheitlichen Verständnis von Gesundheit und Krankheit [88]. Nicht nur auf einen fehlerhaft funktionierenden Organismus reduziert zu werden, sondern als Mensch mit Körper, Geist und Seele erfasst zu werden, ist für einen Großteil chronischer Schmerzpatienten ein wichtiges Therapieelement [89]. Diese Betrachtung ermöglicht es, den Patienten beim Reflektieren der eigenen Lebensumstände und der Veränderung schädlicher Verhaltensmuster zu unterstützen [90,91]. Dies muss nicht rein auf einer kognitiven Ebene im Gespräch ablaufen, sondern darf über den körperlichen Ausdruck, die Reaktion auf Berührung und Nadelung stattfinden. Die dem Therapeuten zur Verfügung gestellte Information, zum Beispiel auch durch Rückmeldung und Reaktion des Patienten über lang- und kurzfristige Effekte der Behandlung, sind Basis für ein sich ständig entwickelndes Therapiekonzept. Dies macht die Akupunktur zu einer patientenzentrierten Therapiemethode. Aufgrund dieser Charakteristika bietet sie sich als Therapiemodalität in einem bio-psycho-sozialen Behandlungskonzept wie der multimodalen Schmerztherapie an [68]. Trotz der eben angeführten Vorteile der Akupunktur in der Behandlung chronischer Schmerzen bleibt festzuhalten, dass sie optimaler Weise in ein multimodales Therapiekonzept integriert wird. Ziel bleibt es, den Patienten in seiner Selbstwirksamkeit zu stärken.

2.3.2 Physiologische Mechanismen der analgetischen Akupunkturwirkung

Die der Akupunktur zugrundeliegenden Wirkmechanismen wurden ausführlich zusammengefasst [20-23]. Gemäß den Gliederungen dieser Übersichtsarbeiten erfolgt auch im Folgenden eine Aufteilung in die Themenbereiche:

- 1) Rolle endogener Opioide und Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung
- 2) Wirkung auf das autonome Nervensystem
- 3) Veränderte zerebrale Schmerzverarbeitung
- 4) Segmentale Inhibition
- 5) Lokale Mechanismen

Die Effekte von Akupunktur auf das sensorische System wurden sowohl an Schmerzpatienten als auch an gesunden Probanden vornehmlich mittels der QST für verschiedene

Empfindungsmodalitäten untersucht. Teilweise widersprüchliche Ergebnisse ergeben sich für den Effekt der Akupunktur auf thermische Schmerzschwellen, wohingegen die Evidenz für eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle durch Akupunktur eindeutig ist. Wenig untersucht ist die Akupunkturwirkung auf Detektionsschwellen (zusammengefasst in [92]). Die Mechanismen, die dem analgetischen Akupunktureffekt bei chronischen Schmerzen zugrunde liegen, wurden vor allem für die Elektroakupunktur an Tiermodellen erforscht. Neben einfachen thermischen und mechanischen Schmerzreizen kommen hier Schmerzmodelle wie experimentell ausgelöste lokale oder systemische Entzündung, Nervenschädigung, Nervenligation oder Metastasierungsmodelle zum Einsatz [23]. Wenig im Forschungsinteresse standen bislang Akupunktureffekte auf das Wind-Up und die konditionierte Schmerzmodulation [93].

2.3.2.1 Rolle endogener Opiode und Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung

Hinsichtlich der Wirkmechanismen der Akupunktur ist die Rolle der endogenen Opiode ausführlich untersucht. Getriggert durch einen Nadelreiz werden diese zum einen aus der Hypophyse in den peripheren Blutkreislauf ausgeschüttet und wirken zum anderen als Neurotransmitter der absteigenden Schmerzmodulation [22]. Stimmig hierzu zeigte sich bei der analgetischen Wirkung der Akupunktur auch die Bedeutung weiterer Neuromodulatoren der absteigenden Schmerzmodulation, wie Serotonin [21] und Noradrenalin [94,95].

Der erste Hinweis zur zentralen Bedeutung endogener Opiode ergab sich in einer Studie von Mayer et al., in der die analgetische Wirkung der Akupunktur im Zahnschmerzmodell durch Naloxon aufgehoben werden konnte [96]. In zahlreichen Tiermodellen [97-101] und einigen experimentellen Studien am Menschen konnte dieses Ergebnis repliziert werden [102,103], während in anderen humanexperimentellen Studien kein Effekt von Naloxon auf die analgetische Akupunkturwirkung beobachtet wurde [104,105]. Diese Widersprüche werden auf Basis der methodischen Unterschiede der Studien erklärt und deuten auf weitere an der Akupunkturwirkung beteiligte Mechanismen hin. Für die Rolle der endogenen Opiode gilt diesbezüglich als direkter Nachweis am Menschen die Beobachtung einer gesteigerten Konzentration von β -Endorphin im Liquor von Schmerzpatienten nach Akupunktur [106,107]. Ebenso zeigte sich eine enge positive Korrelation des analgetischen Akupunktureffekts mit einem gesteigerten μ -Opioidrezeptor-Bindungspotential in verschiedenen Hirnregionen der Schmerzverarbeitung (dorsaler anteriorer Gyrus Cinguli, Insel, Nucleus caudatus, Thalamus, Amygdala) [108].

Es konnte gezeigt werden, dass es, je nach Stimulationsart, bei der Akupunktur zur Ausschüttung verschiedenster endogener Opiode kommt. Im Tierversuch wurde beobachtet, dass eine niederfrequente elektrische Stimulation der Akupunkturnadeln (2 Hz) die Ausschüttung von Enkephalin, β -Endorphin und Endomorphin bedingt, und eine hochfrequente elektrische Stimulation (100 Hz) zu einer Ausschüttung von Dynorphin führt [109]. Dies mündete in der Entwicklung der sogenannten Han-Frequenz in der Elektrostimulationsakupunktur, bei der im Wechsel drei Sekunden mit 2 Hz und 3 Sekunden mit 100 Hz stimuliert wird. Am Menschen wurde eine entsprechende Frequenzabhängigkeit für die schmerzreduzierende Wirkung der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) gezeigt [110].

2.3.2.2 Wirkung auf das autonome Nervensystem

Einige Studien befassen sich auch mit dem Effekt der Akupunktur auf das autonome Nervensystem. Dabei wurde eine regulative Wirkung der Nadeltherapie beobachtet [111]. Dies wird beispielweise dadurch deutlich, dass bei unterschiedlichen Indikationen entweder eine aktivierende oder deaktivierende Wirkung der Akupunktur auf die Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden (HHN)–Achse beobachtet wurde. Bei Hypertonie [112], polyzystischem Ovarialsyndrom [113], gastrointestinaler Fehlfunktion [114] und chronischen Schmerzen [23] bewirkt der Nadelreiz, dass Adrenocortikotropes Hormon (ACTH) zusammen mit β -Endorphin aus der Hypophyse in den peripheren Blutkreislauf ausgeschüttet wird, was ebenfalls mit der analgetischen Wirkung der Akupunktur in Verbindung gebracht wird [115-118]. Im Gegensatz dazu wurde in klinischen Untersuchungen bei der Behandlung von Frauen zur Vorbereitung der in vitro Fertilisation, von Suchtpatienten, von post-operativen Schmerzen und Kniegelenksarthrose ein reduziertes Aktivitätsniveau der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden–Achse nach Akupunktur beobachtet [119-122].

2.3.2.3 Veränderte zerebrale Schmerzverarbeitung

In einer ausführlichen Übersichtsarbeit beschreiben Huang und Kollegen, dass der Nadelreiz an Akupunkturpunkten zu einer Modulation der Aktivität derjenigen Gehirnregionen führt, die für die sensorische, kognitive und emotionale Schmerzverarbeitung relevant sind; wie dem somatosensorischen Kortex, dem limbischen System, den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Kleinhirn [123]. Auch zerebrale Aktivierungsmuster, die eine veränderte Verarbeitung sensorischer Reize bei chronischen Schmerzen widerspiegeln, können durch Akupunktur beeinflusst werden. In einem Experiment an Carpal-tunnelsyndrom-Patienten wurde gezeigt, dass sich die für chronische Schmerzerkrankungen charakteristische maladaptive Reorganisation des somatosensorischen Kortex nach 10 Akupunkturbehandlungen normalisiert [124]. Außerdem reduzierte sich nach der Akupunkturserie die überschießende Aktivierung somatosensorischer Gehirnregionen, welche zuvor bei nicht-schmerzhafter elektrischer Stimulation der betroffenen Areale der Hand zu beobachten war. Auch die Konnektivität zwischen dem periaquäduktalen Grau und dem Hippocampus sowie dem medialen frontalen Kortex, welche sich im Fall chronischer Schmerzen reduziert zeigt, konnte durch Akupunktur gesteigert werden [125].

2.3.2.4 Segmentale Inhibition

Besonders in der westlichen Welt wird zudem die bedeutende Rolle der segmentalen Stimulation für die Wirkung der Akupunktur [14,126] und anderer Reiztherapien betont [127]. Die Bedeutung der segmentalen Nadelstimulation für eine Steigerung der Druckschmerzschwelle bei gesunden Probanden wurde in einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe gezeigt [27]. Der zugrunde liegende Mechanismus wird als segmentale Inhibition bezeichnet. Hierbei kommt es zu einer Reduktion der synaptischen Weiterleitung noxischer, von C- und A δ -Fasern vermittelter, Reize im Hinterhorn durch die Aktivierung inhibitorischer Interneurone, die durch A-Faserreizung im gleichen Segment bedingt ist [24,128]. Grundlagenuntersuchungen geben diesbezüglich Hinweise auf

unterschiedliche Rollen der A β - und A δ -Fasern. A β -Faser vermittelte, nicht schmerzhaft Reize scheinen dabei eine Aktivierung inhibitorischer Interneurone in der Substantia Gelatinosa des Rückenmarks und somit eine schmerzstillende Wirkung über den Neurotransmitter gamma-Aminobuttersäure (GABA) während der Stimulation zu bewirken [25]. Verantwortlich für eine fortbestehende Reduktion der Weiterleitung noxischer Reize scheint allerdings eine A δ -Faserreizung zu sein, welche, vermittelt durch einen moderaten Anstieg der Calciumkonzentration und eine daran geknüpfte Aktivierung von Phosphatasen, als mögliche Ursache einer Langzeitdepression spinaler Projektionsneurone identifiziert wurde [129-131].

2.3.2.5 Lokale Mechanismen

Die Erkenntnis, dass die Ausschüttung von Purinen, ausgelöst durch mechanische Gewebestimulation, eine Modulation des autonomen und des somatischen Nervensystems bedingt, führte zu der Hypothese, dass Adenosintriphosphat (ATP), welches durch Deformation der Haut durch den Nadelreiz aus Keratinozyten, Fibroblasten und anderen Hautzellen ausgeschüttet wird, einen Teil der analgetischen Akupunkturwirkung vermittelt [132]. Eine Reihe von Experimenten an der Maus bestätigte diese Vermutung [133]. Auch am Menschen konnte mittels eines Mikrodialyseexperiments die Bedeutung der lokalen Ausschüttung von ATP für den analgetischen Effekt der Akupunktur gezeigt werden [134].

Einzelne Hinweise bestehen auch für die Beteiligung von vasoaktiven Substanzen wie *calcitonin gene related peptide* (CGRP), Substanz P [135,136] und Stickstoffmonoxid (*nitric oxide*, NO) [137] an der Akupunkturwirkung. Diese werden im Rahmen des durch den Nadelreiz ausgelösten Axonreflexes aus Nervenendigungen (vornehmlich C-Fasern) sezerniert und führen zu einer lokalen Steigerung des Blutflusses. Das wird auch mit der Beobachtung eines Anstiegs der peripheren Durchblutung der Haut und der Muskeln nach Akupunktur in Verbindung gebracht [138,139].

2.3.3 Bisheriger Forschungsstand zu Prädiktoren für die Wirkung der Akupunktur

Klinische Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen ergaben eine Responderrate von circa 50% [9]. Warum manche Menschen auf Akupunktur ansprechen und manche nicht, ist bislang nicht abschließend geklärt. Während Charakteristika der Therapie und die Erwartungshaltung der Patienten ausführlich in der Literatur diskutiert werden, bestehen bislang wenige Untersuchungen zu neurobiologischen Faktoren, die die Wirkung der Akupunktur beeinflussen könnten.

In einer Metaanalyse zeigte sich, dass die Anzahl der Nadeln und der Behandlungen positiv mit der Wirkung der Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten korreliert, während andere Faktoren wie der Akupunkturstil, die Erfahrung des Therapeuten und der Einsatz elektrischer Nadelstimulation oder Moxibustion keinen Einfluss hatten [140].

Als wichtiges Qualitätskriterium der Akupunktur wird auch das Auslösen des Deqi gelehrt. Deqi wird aus dem Chinesischen mit „der Ankunft des Qi“ übersetzt und kann per Definition von Patienten und Therapeuten empfunden werden. Meist wurde aber das Auftreten von Deqi im Sinn eines vom

Patienten empfundenen Nadelgefühls als Prädiktor für den Therapieerfolg der Akupunktur untersucht. Ergebnisse dieser Untersuchungen sind widersprüchlich und lassen aufgrund mangelnder Studienqualität keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu [141].

In einer gepoolten Analyse klinischer Studien zu verschiedenen Schmerzerkrankungen zeigte sich eine positive Erwartungshaltung assoziiert mit der Responderrate, definiert als den Anteil der Patienten mit einer über 50%-igen Verbesserung der primären Zielgröße direkt beziehungsweise sechs Monate nach Therapie [142]. Dem entgegen stehen die Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie mit 477 Akupunktur naiven Kreuzschmerz-Patienten, in der kein Zusammenhang zwischen der Erwartungshaltung vor der Behandlung und dem Therapieerfolg der Akupunktur gefunden wurde. Hingegen zeigte sich die während der Behandlung entstehende Erwartung als prädiktiv für den Therapieerfolg, was für die Bedeutung von Konditionierungsprozessen spricht [143]. Hierauf deutet auch hin, dass vorangegangene Erfahrung mit Akupunktur mit einem besseren Ansprechen auf eine erneute Behandlung bei chronischen Schmerzpatienten assoziiert ist, wie eine Re-Analyse der in den Modellvorhaben gewonnenen Daten zeigte [144]. In der untersuchten Patientenpopulation gingen auch weibliches Geschlecht, hoher Bildungsgrad, Wohnen in einem Mehrpersonenhaushalt und eine nicht erfolgreiche vorangegangene andere, konventionelle Therapie mit einem gesteigerten Therapieerfolg der Akupunktur einher.

Hinweise auf neurophysiologische Grundlagen für die Variabilität des Ansprechens auf Akupunktur ergaben sich aus Tierexperimenten hinsichtlich genetischer Faktoren, die im Zusammenhang mit Mediatoren der absteigenden Schmerzhemmung stehen. In diesem Zusammenhang bestehen interessante Ergebnisse zu dem Einfluss des Opioidantagonisten Cholecystokin-8 (CCK-8) auf die analgetische Wirkung der Akupunktur. Beispielsweise wurde bei Ratten mit gesteigerter Synthese von CCK-8-Rezeptoren im Thalamus oder Hypothalamus (natürlich oder experimentell induziert) ein reduzierter analgetischer Effekt der Akupunktur festgestellt [145-147]. Ebenso konnte in primär nicht auf Akupunktur ansprechenden Tieren, nach intrathekaler Injektion von CCK-8-Antisense-RNA oder CCK-8-Rezeptorantagonisten, eine Akupunkturanalgesie ausgelöst werden [148]. In nachfolgenden tierexperimentellen Studien fanden sich zudem Hinweise, dass auch das Expressionsniveau weiterer Regulatoren der absteigenden Schmerzhemmung, wie 5'-Adenosinmonophosphat aktivierter Kinase und Dopamin- β -Hydroxylase im Hypothalamus [149-151] sowie Modulatoren der neuronalen Plastizität [152] ausschlaggebend für das Ansprechen auf Akupunktur sind. Außerdem konnte eine synergistische Wirkung der Akupunktur und des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Amitriptylin in einem neuropathischen Schmerzmodell gezeigt werden [153]. Darüber hinaus wurde an Ratten beobachtet, dass eine ausgeprägte analgetische Wirkung der Akupunktur mit einer spinalen Expressionssteigerung von Genen einher geht, die eine Rolle bei der Neurotransmitterausschüttung spielen, während Tiere, bei denen kein Akupunktureffekt zu beobachten war, eher mit einer gesteigerten Expression von Genen reagierten, die für proinflammatorische Zytokine kodieren [154].

Am Menschen wurden nur wenige Untersuchungen hinsichtlich genetischer Prädiktoren der Akupunkturwirkung durchgeführt. In humanen Vollblutproben zeigte sich bei Akupunktur-Respondern eine Stunde nach Akupunktur höhere Mengen an m-RNA für Moleküle der

Immunmodulation, der Signaltransduktion sowie der DNA-Transkription als bei Non-Respondern. Hingegen war die Expression von Genen für stressinduzierte Signalmoleküle negativ mit der analgetischen Akupunkturwirkung korreliert [155]. Diesen Ergebnissen kann allerdings nur eine geringe Aussagekraft zugeschrieben werden, da sie aus einer Studie mit einer sehr kleinen Fallzahl stammen (9 Responder vs 6 Non-Responder), und die Wahl des verwendeten DNA-Arrays willkürlich erscheint. In einer qualitativ hochwertigeren Studie wurde an gesunden Probanden festgestellt, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der analgetischen Akupunkturwirkung und der Aktivierung von Hirnregionen besteht, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. Die Stärke der bilateralen Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex sowie die Stärke der zum Nadelreiz kontralateralen Aktivierung des Thalamus und des kaudalen Anteils des anterioren cingulären Kortex waren mit der Reduktion der Hitzeschmerzschwelle nach Akupunktur korreliert [156].

Im Gegensatz zur Medikamentenforschung wurde in Akupunkturstudien bislang der prädiktive Wert sensorischer Empfindungsschwellen für den Therapieerfolg nicht untersucht. Dies scheint allerdings vor allem in Bezug auf chronische Schmerzerkrankungen von besonderer Relevanz. Denn die Ausprägung der Schmerzlinderung durch Akupunktur könnte mit den unterschiedlichen Mechanismen der Schmerzchronifizierung, welche sich im sensorischen Profil widerspiegeln, zusammenhängen. Im Folgenden werden die pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzchronifizierung knapp beschrieben und im Zusammenhang mit den sensorischen Zeichen der Sensibilisierungsprozesse erläutert.

2.4 Pathophysiologische Grundlagen der Schmerzchronifizierung

Für das Verständnis und die erfolgreiche Behandlung von Schmerz ist die Tatsache, dass sich die pathophysiologischen Mechanismen, die akutem und chronischem Schmerz zugrunde liegen, maßgeblich unterscheiden von großer Bedeutung. Während akuter Schmerz in der Regel von einer Gewebsschädigung verursacht wird, findet sich die Ursache des chronischen Schmerzes vornehmlich in Veränderungen des nozizeptiven Systems selbst [7].

Der Adaptationsfähigkeit des Nervensystems verdanken wir die Möglichkeit, unser sensorisches System zu schulen, z.B. um bestimmte motorische Vorgänge exakt abstimmen zu können oder zu lernen unsere Umgebung optimal zu erfassen. Allgemein bezeichnet man die Adaptation des Nervensystems an repetitive Reize als neuronale Plastizität. Chronische Schmerzen werden durch maladaptive Veränderungen des Nervensystems unterhalten, die durch anhaltende beziehungsweise wiederholte noxische Reize ausgelöst werden. Es kommt zu einer pathologischen Amplifikation der Reizvermittlung auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems [157]. Man unterscheidet zwischen der peripheren und der zentralen Sensibilisierung, was das Auftreten einer abgesenkten Erregbarkeitsschwelle und / oder einer gesteigerten neuronalen Reizantwort von Nervenzellen des peripheren oder des zentralen nozizeptiven Systems beschreibt [30]. Beide Prozesse zeichnen sich durch Veränderungen der Rezeptorexpression und der synaptischen Verschaltung von Nervenzellen aus. Eine enge Wechselwirkung mit dem Immunsystem unterhält diese Vorgänge, was unter dem Begriff neurogene Inflammation zusammengefasst wird [158]. Die vielfältigen Mechanismen von peripherer und zentraler Sensibilisierung spiegeln sich in Änderungen der sensorischen Empfindung

wieder, die mittels QST evaluiert werden können. Standardisierte Testbatterien der QST wurden beispielsweise vom Deutschen Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz entwickelt [15]. Mittlerweile geht man davon aus, dass das sensorische Profil eines Patienten genutzt werden kann, um sein Risiko an einem chronischen Schmerzleiden zu erkranken einzuschätzen und um auf die Effektivität bestimmter Schmerzmedikamente zu schließen. Man erhofft sich dadurch eine Weiterentwicklung und Individualisierung der medikamentösen Schmerztherapie [16].

2.4.1 Periphere Sensibilisierung

Werden durch noxische Reize Aktionspotentiale in peripheren nozizeptiven Afferenzen ausgelöst, kommt es zu einer Ausschüttung von zahlreichen Substanzen aus den peripheren Termini, wie Substanz P, CGRP und Neuropeptid Y, die zusätzlich zur vorliegenden Pathologie, z.B. einer Verletzung, eine inflammatorische Reaktion triggern. Zellen der ersten Immunantwort, v.a. schnell degranulierende Mastzellen, werden aktiviert und setzen wiederum neuromodulatorische Stoffe wie Histamin, Bradykinin, Serotonin, Prostaglandine, *nerve growth factor* (NGF) und *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), Adenosintriphosphat (ATP), Protonen (H^+) und weitere Zytokine frei, die eine Sensibilisierung der peripheren Nervenzellen bedingen. Das so veränderte extrazelluläre Milieu führt auch zur Vasodilatation, Plasmaextravasation und Rekrutierung von weiteren Immunzellen, nun auch von T-Lymphozyten, die wiederum durch Botenstoffe in enger Wechselwirkung mit den Nervenfasern stehen. Die genannten Neuromodulatoren können entweder selbst die nozizeptiven peripheren Nervenfasern aktivieren oder wie z.B. ATP durch die Aktivierung ligandenabhängiger Calciumkanäle ihre Sensibilisierung bewirken. Letzteres kann durch direkte Bindung an Ionenkanäle und dadurch bedingte Konformationsänderungen erfolgen. Darüber hinaus können Bradykinin, NGF und BDNF auch durch Bindung an neuronale Rezeptoren als sekundäre Botenstoffe die Ionenkanalexpression von Neuronen modulieren. Liganden und spannungsabhängige Natriumkanäle werden vermehrt, das Ruhepotential stabilisierende Kaliumkanäle hingegen weniger gebildet. Die Aktivierungsschwelle der Nervenzelle sinkt und die Rate der möglichen Aktionspotentiale steigt. Das periphere Nervensystem ist sensibilisiert. Darüber hinaus wird auch spannungsabhängigen Calciumkanälen eine zentrale Rolle bei der Sensibilisierung des peripheren nozizeptiven Systems zugesprochen. Die aktivitätsregulierende Untereinheit dieser Ionenkanäle wird nach einer Nervenschädigung vermehrt gebildet, was mit der Entwicklung von Hyperalgesie und Allodynie einhergeht. (zusammengefasst in [159-161])

Die neurogene Inflammation wurde in verschiedensten Geweben gezeigt. In der Haut zeigen sich die typischen Zeichen einer Entzündung: rubor (Rötung), tumor (Schwellung) calor (Wärme) und dolor (Schmerz). Die durch periphere Sensibilisierungsprozesse ausgelöste Hyperalgesie beschränkt sich im Gegensatz zur zentralen Sensibilisierung auf das durch die entsprechende Pathologie betroffene Areal (primäre Hyperalgesie) und bleibt im Normalfall nur erhalten, wenn auch die periphere Pathologie fortbesteht [162]. Bei einigen speziellen Schmerzserkrankungen, wie dem chronischen regionalen Schmerzsyndrom, spielt auch eine langanhaltende Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems eine Rolle [163]. Ein typisches klinisches Zeichen der peripheren Sensibilisierung ist

die Hitzehyperalgesie. Dieser liegt eine gesteigerte Expression und Membranintegration von hitzeabhängigen Natriumkanälen, v.a. den TRPV1-Rezeptoren, zugrunde [164].

2.4.2 Zentrale Sensibilisierung

Gemäß der Definition der IASP fasst der Begriff zentrale Sensibilisierung zahlreiche spinale und zerebrale Mechanismen zusammen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen beitragen [30]. Entsprechend wird diese Definition auch in der vorliegenden Arbeit verwendet. In der wissenschaftlichen Literatur wird allerdings diskutiert, ob sich der Begriff zentrale Sensibilisierung nicht hauptsächlich auf spinale Mechanismen beziehen sollte, und Änderungen der zerebralen Aktivierungsmuster nicht besser durch andere Bezeichnungen, wie zentrale Augmentation oder zentrale Amplifikation, beschrieben werden sollten [29].

Intensive Forschung zeigte, dass starke, anhaltende noxische Reize zu einer Verstärkung der spinalen synaptischen Übertragung führen. Dies bedeutet, dass Aktionspotentiale, die über primäre Afferenzen eingehen, eine stärkere und höherfrequente Potentialänderung in den spinalen Projektionsneuronen hervorrufen, als vor der Applikation anhaltender Noxen. Man spricht von einer spinalen synaptischen Fazilitation. Grundlage hierfür sind eine Modulation der Erregbarkeit spinaler Projektionsneurone auf translationaler Ebene sowie ein Verlust der endogenen Kontrolle durch inhibitorische Interneurone. Diese spinalen Vorgänge gelten als Voraussetzung für funktionelle Änderungen in zerebralen Strukturen der Schmerzverarbeitung, wie die Konstitution der aversiven Erinnerung (zusammengefasst in [157,7]).

Die Identifizierung von Parallelen zwischen den Vorgängen der zentralen Sensibilisierung bei der Schmerzchronifizierung und solchen des kognitiven Lernens sowie der Gedächtnisbildung im Hippocampus [165] führte zur Prägung des Begriffs „Schmerzgedächtnis“ als Ausdruck der aversiven Erinnerungsstrukturen und maladaptiven Schmerzverarbeitung im Gehirn [166]. Im Folgenden sollen die wichtigsten Mechanismen der zentralen Sensibilisierung dargestellt werden.

2.4.2.1 Reizabhängige Steigerung der spinalen synaptischen Erregbarkeit

In Reaktion auf anhaltende nozizeptive Reize, beispielsweise eine Verletzung, werden vermehrt der Neurotransmitter Glutamat und verschiedene Neuropeptide wie Substanz P, CGRP aus den primären Afferenzen im Hinterhorn ausgeschüttet. Über Glutamat-abhängige *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA)-Rezeptoren kommt es zu einem starken Natriumeinstrom und so zu einer übermäßigen Depolarisation der postsynaptischen Projektionsneurone. Dies bewirkt an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren eine Dissoziation von Magnesiumionen, was eine Bindung von Glutamat ermöglicht. Dadurch kommt es zu einem Calciueinstrom über NMDA-Rezeptoren. Auch über spannungsabhängige Calciumkanäle und spezifische AMPA-Rezeptoren auf der Zellmembran sowie über die Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Retikulum erfolgt eine Anreicherung von Calcium in den postsynaptischen Termini. Letzteres wird über den Phospholipase-C / Phosphatidyl-Inositol Signalweg vermittelt, der durch die Aktivierung von Tachykinin1-Rezeptoren (NK1 mit Affinität für Substanz P), von metabotropen Glutamat (mGlu)-Rezeptoren und CGRP-Rezeptoren angestoßen wird. Eine gesteigerte intrazelluläre

Calciumkonzentration ist Voraussetzung für die Funktion einiger Proteinkinasen, wie der Proteinkinase C und der *calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII). Sie werden zusammen mit Calcium-unabhängigen Proteinkinasen, wie der Proteinkinase A und der Tyrosinkinase Src, über Signalwege aktiviert, die durch extrazelluläre Neuropeptide, wie Substanz P, CGRP, BDNF und Bradykinin getriggert werden. Die verschiedenen aktivierten Proteinkinasen bewirken die Phosphorylierung vor allem von NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Dadurch steigt die Aktivierbarkeit dieser Rezeptoren, und sie werden vermehrt in die postsynaptische Membran eingebaut. Dadurch wird die Erregbarkeit der spinalen Synapsen gesteigert, an denen der konditionierende Reiz eingeht. Diese erste, phosphorylierungsabhängige Phase der zentralen Sensibilisierung tritt rasch nach dem konditionierenden Schmerzreiz (innerhalb von Sekunden) ein. Dies trägt zu einer primären Hyperalgesie, einer gesteigerten Sensibilität des gereizten beziehungsweise verletzten Areals, bei, was eine Schutzreaktion auslöst. (zusammengefasst in [167])

Dieser phosphorylierungsabhängige Mechanismus liegt auch dem Wind-Up zugrunde. Das Wind-Up, oder Summationsphänomen, bezeichnet die progressiv ansteigende Schmerzempfindung während der Applikation repetitiver noxischer Reize konstanter Intensität. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass nur eine wiederholte Aktivierung von C-Fasern, nicht aber von A-Fasern, die Entladungsdauer im Rückenmark erhöht. [168]. Das Wind-Up ist ab einer Reizfrequenz von 2-3 Hz auslösbar. Ein Plateau der Entladungszahl ergibt sich circa ab dem zehnten Reiz. Nach Beendigung der externen Noxe klingt das Wind-Up im Normalfall innerhalb von Sekunden ab [169]. Folglich spiegelt das Wind-Up zwar zentrale Sensibilisierungsprozesse wieder, ist aber weder ausreichend noch notwendig, um diese auszulösen [170,171]. Das Wind-Up wird daher als Epiphänomen zentraler Sensibilisierung verstanden [16]. Allerdings kann es, wenn die im Folgenden dargestellten Mechanismen zu einer dauerhaft erhöhten Steigerung der spinalen synaptischen Übertrag führen, zu einer Verstärkung des Wind-Up, sprich zu einer übermäßigen Verstärkung der Schmerzwahrnehmung während einer repetitiven Reizserie kommen [169].

Erst in einer zweiten Phase tragen vornehmlich translationale Mechanismen zu einer länger anhaltenden zentralen Sensibilisierung bei. Es kommt zu einer gesteigerten Expression von Glutamat- und Neuropeptidrezeptoren sowie zu einer Reduktion beziehungsweise Inaktivierung von Kaliumkanälen (Kv4.2). Dadurch werden das Membranpotential reduziert und die Erregbarkeit der spinalen Projektionsneurone gesteigert. Dies wird hauptsächlich über den *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)- oder *extracellular signal-regulated kinases* (ERK)-Signalweg vermittelt, der durch die oben genannten pronozizeptiven Neuropeptide und weitere Zytokine aktiviert wird. Bedingt durch das geänderte Expressionsprofil, sezernieren die spinalen Projektionsneurone auch selbst pronozizeptive Mediatoren, wie NO, Prostaglandine und Bradykinin. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der endogenen Kontrolle der Transmission noxischer Reize durch inhibitorische Interneurone (Disinhibition). Diese Interneurone hemmen im Normalfall über GABA, Glycin und Enkephalin prä- und postsynaptisch die Weiterleitung neuronalen Inputs primärer Afferenzen auf Projektionsneurone im Hinterhorn. (zusammengefasst in [167])

Der Mechanismus der Disinhibition wurde bereits Ende der 70er Jahre postuliert [172] nachdem die bedeutende Rolle der inhibitorischen Interneurone für die spinale Modulation der Schmerzverarbeitung gezeigt worden war (Gating) [173].

Darüber hinaus stehen immunkompetente Zellen des zentralen Nervensystems, Gliazellen (Astrozyten, Mikrogliazellen, Oligodendrozyten), Endothelzellen, perivaskuläre Makrophagen und infiltrierende T-Zellen in enger Wechselwirkung mit den Neuronen des ZNS, was auch unter dem Begriff zentrale neurogene Inflammation zusammengefasst wird. Die immunkompetenten Zellen des ZNS besitzen Rezeptoren für Neurotransmitter (Glutamat, GABA), Neuropeptide (NGF, CGRP, etc.) sowie Prostaglandine und reagieren somit auf neuronale Aktivität. Primär reagieren Gliazellen mit einer charakteristischen Aktivierungsreaktion, der sogenannten Gliose, welche sich durch Veränderungen der Morphologie, der Motilität sowie des Expressionsmusters von Rezeptoren und sezernierten Chemokinen und Zytokinen sowie durch eine gesteigerte Gliazellzahl kennzeichnet. In diesem Zusammenhang wurden die bedeutenden Rollen von BDNF, Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Interferon γ , Prostaglandinen, NO sowie dem Tumornekrosefaktor bei der Steigerung der zentralen synaptischen Effektivität gezeigt. BDNF scheint beispielsweise über seine Bindung am TrkB-Rezeptor in spinalen Projektionsneuronen intrazelluläre Signalkaskaden anzustoßen, über welche der Chlorid-Kalium-Transporter KCC2 blockiert wird. Dadurch kommt es zu einem starken Anstieg der intrazellulären Chloridkonzentration. Dies hat zur Folge, dass die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA herabgesetzt wird, der über seinen Rezeptor eine Depolarisation der Zelle durch Chlorideinstrom vermittelt [174]. Auch IL-1 β sowie Prostaglandin E2 (PGE2) tragen zu einer Reduktion der durch GABA und Glycin vermittelten Inhibition der synaptischen Weiterleitung nozizeptiver Reize bei. Auch eine gesteigerte Schmerzsensitivität während einer systemischen Infektion wird im Besonderen mit der IL-1 β Konzentration in Verbindung gebracht. (zusammengefasst in [175,158])

Extrazelluläres NO und PGE2 wirken zudem auf die präsynaptischen Termini der primären Afferenzen, was zu einer erhöhten Calciumkonzentration führt. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Neurotransmitter- und Neuropeptidausschüttung, was zur synaptischen Fazilitation beiträgt. (zusammengefasst in [176]).

Besteht die soeben beschriebene gesteigerte Effektivität der Synapse zwischen den primären Afferenzen und der spinalen Projektionsneurone fort, so spricht man von einer homosynaptischen Langzeitpotenzierung (*long term potentiation*, LTP). Für die Induktion der spinalen LTP sind vergleichsweise starke Reize notwendig. Die spinale LTP an der Synapse, welche den konditionierenden Reiz vermittelt, gilt als grundlegender Mechanismus der anhaltenden Hyperalgesie beispielsweise nach bereits abgeklungener Entzündung oder Verletzung im vormals betroffenen Körperareal. (zusammengefasst in [177,178])

2.4.2.2 Spinale heterosynaptische Fazilitation

Im Rückenmark kommt es neben der homosynaptischen LTP auch zu einer gesteigerten Erregbarkeit von Synapsen, die nicht primär an der Vermittlung der konditionierenden Reize beteiligt sind und

mitunter mehrere Segmente davon entfernt lokalisiert sind. Dies wird auch als heterosynaptische Fazilitation bezeichnet. In einem Arthritismodell an der Ratte konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Stoffwechselaktivität in ausgedehnten Bereichen des Rückenmark bereits wenige Tage nach Induktion der Entzündung anstieg. Diese Aktivierung zeigte über einen Zeitraum von zwei Wochen ein Region spezifisches und zeitabhängiges Profil, was die Komplexität der zentralen Sensibilisierungsprozesse während andauernder noxischer Stimuli widerspiegelt [179]. Darüber hinaus wurde in einem Myositismodell an der Ratte beobachtet, dass die Zahl der Projektionsneurone, die Reize aus dem entzündeten Muskel vermitteln, rasch nach Induktion der Entzündung zunahm [180]. Die bedeutende Rolle des Neuropeptids Substanz P bei der Ausbildung dieser veränderten spinalen Konnektivität wurde ebenfalls gezeigt [181]. Es wird davon ausgegangen, dass Neuropeptide wie Substanz P, NO, BDNF und Interleukine durch Volumentransmission in ausgedehnten Bereichen des Rückenmarks die Erregbarkeit von Projektionsneuronen steigern und deren Konnektivität beeinflussen [182]. Somit kann es durch eine konditionierende C-Faser Reizung, zu einer durch A δ -Faser vermittelten Pin-Prick-Hyperalgesie [183] sowie zu einer durch A β -Faser vermittelten Allodynie [184] im betroffenen und dem umliegenden Areal kommen. Allodynie beschreibt die schmerzhaft Wahrnehmung üblicher Weise nicht-noxischer Reize [30]. Das zeigt sich unabhängig von homosynaptischen Sensibilisierungsprozessen [185]. Darüber hinaus ist eine Vergrößerung des rezeptiven Feldes der spinalen Projektionsneurone zu beobachten; sprich, das periphere Areal, aus dem Reize über das entsprechende Neuron vermittelt werden, dehnt sich aus. Die Ausbreitung des Areals mit gesteigerter Sensibilität wird als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet und kann bis hin zur Entwicklung generalisierter chronischer Schmerzen führen. Schon nach kurzen konditionierenden Stimuli kann es zu einer kontralateralen Hyperalgesie und Allodynie kommen. Konditionierende Stimuli aus den Muskeln und den Viscera scheinen diese zentralen Sensibilisierungsprozesse effektiver auszulösen als kutane Reizung. (zusammengefasst in [171])

Für die Entstehung der mechanischen Allodynie werden verschiedene Mechanismen angenommen. Die Sezernierung von BDNF aus Gliazellen scheint dabei von besonderer Bedeutung zu sein. Vereinfacht dargestellt wird angenommen, dass zwischen A β -Fasern und spinalen Projektionsneuronen, die im Normalzustand der Weiterleitung von C-Faser vermittelten Reizen vorbehalten sind, inaktive Synapsen bestehen. Diese unterliegen einer ständigen inhibitorischen Kontrolle, die sich im Rahmen zentraler Sensibilisierungsprozesse reduziert. Dies führt dazu, dass primär spezifisch nozizeptive Projektionsneurone Charakteristika von WDR-Neuronen zeigen und durch Afferenzen des Typs A β angeregt werden können. Wie bereits erläutert, trägt zur Reduktion der inhibitorischen Wirkung von Interneuronen der BDNF vermittelte intrazelluläre Anstieg an Chloridionen in Projektionsneuronen bei. Liegt dieses Konzentrationsgefälle in ausgeprägtem Maße vor, kann es vermittelt durch den primär inhibitorischen Neurotransmitter GABA sogar zu einem Chloridausstrom und damit zu Evozierung von Aktionspotentialen kommen [174]. Auch eine Neubildung aktiver Synapsen von A β -Fasern und spinothalamischen Projektionsneuronen wurde gezeigt. Außerdem scheinen A β -Fasern einer Phänotypänderung zu unterliegen, die sie zur Sezernierung pronozizeptiver Neuropeptide, wie Substanz P, CGRP und BDNF, befähigt. (zusammengefasst in [167,186,187])

Für die Entwicklung von sekundärer Hyperalgesie und Allodynie wurde lange die Rolle von Strukturproteinen, wie beispielweise Aktin, ein Zytoskelettbestandteil, und von postsynaptischen Dichteproteinen unterschätzt. Sie sind entscheidend für die Reorganisation synaptischer Verschaltungen und die Stabilisierung von z.B. NMDA und AMPA-Rezeptoren in der Zellmembran (zusammengefasst in [167,176]).

2.4.2.3 Absteigende Fazilitation und verminderte absteigende Schmerzhemmung

Auch supraspinale Zentren der absteigenden Schmerzhemmung scheinen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung eine wichtige Rolle zu spielen. Besonders die rostro-ventromediale Medulla (RVM) stand seit der Beschreibung der dort angesiedelten ON- und OFF-Zellen [188] im Zentrum des Forschungsinteresses. ON-Zellen bedingen, wie der Namen sagt, eine Fazilitation der Vermittlung von Schmerzreizen, während die OFF-Zellen über deszendierende Bahnen antinozizeptiv wirken [189]. Letzteres bedingt die Aktivierung GABA- und Glycinerger inhibitorischer Interneurone. Absteigende serotonerge Bahnen scheinen bei beiden Vorgängen eine bedeutende Rolle zu spielen. Endogene Opiode regulieren dabei in einer konzentrationsabhängigen Weise das Gleichgewicht der pro- und antinozizeptiven Wirkung der deszendierenden Bahnen. Bei moderat schmerzhaften Reizen vermitteln endogene Opiode die deszendierenden Schmerzhemmung. Bei starker Aktivität des nozizeptiven Systems kommt es hingegen zu einer derart gesteigerten Konzentration von Dynorphin, dass calciumabhängige Sensibilisierungsprozesse, vermittelt über den Bradykinin-Rezeptor, getriggert werden. (zusammengefasst in [190])

Als klinisches Maß für das körpereigene Schmerzhemmsystem wird die sogenannte konditionierte Schmerzmodulation herangezogen [191]. Sie beschreibt das Phänomen, dass sich die Schmerzempfindung, ausgelöst durch einen ersten standardisierten Reiz, nach der Applikation eines zweiten, konditionierenden Schmerzreizes reduziert.

2.4.2.4 Strukturelle und funktionelle zerebrale Änderungen bei chronischen Schmerzen

Auch zerebrale Strukturen unterliegen während der Schmerzchronifizierung der LTP. Allerdings kommt es hier, im Gegensatz zum Rückenmark, nur zu einer homo- und nicht zu einer heterosynaptischen Fazilitation. Trotz stärkerer Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize durch chronische Schmerzpatienten gegenüber gesunden Kontrollen, konnte nicht nur eine gesteigerte (unter anderem Kleinhirn, limbische Strukturen), sondern auch eine gegenüber gesunden Kontrollen reduzierte Aktivierung von Hirnarealen (unter anderem präfrontaler Kortex, Thalamus), die mit der Schmerzverarbeitung assoziiert sind, beobachtet werden. Es wird postuliert, dass dies eine eingeschränkte sensorische und übersteigerte affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung darstellt. Ebenso wird vermutet, dass eine reduzierte Aktivierung des mittleren präfrontalen Kortex mit der eingeschränkten endogenen Schmerzkontrolle bei chronischen Schmerzen zusammenhängt. (zusammengefasst in [192,193]).

Neben Änderungen in der Aktivierbarkeit wurden auch Restrukturierungen des anterioren cingularen sowie des somatosensorischen und des Motorkortex beobachtet. Die Ausprägung dieser Restrukturierung verläuft mit dem Fortschreiten der Chronifizierung parallel und ist im

neuropathischen Schmerzgeschehen auch mit der Schmerzintensität assoziiert [194]. Darüber hinaus wurde eine verringerte Dichte der grauen Substanz in Hirnregionen der kognitiven, affektiven und perzeptiven Verarbeitung bei einer Vielzahl chronischer Schmerzerkrankungen beobachtet. Zum Großteil waren dabei auch Hirnareale, wie der superiore temporale Gyrus und der inferiore frontale Gyrus betroffen, die nicht primärer Teil der Schmerzmatrix sind, sondern für die Verarbeitung von Sprache und das Arbeitsgedächtnis von Bedeutung sind. Daher wird vermutet, dass diese strukturellen zerebralen Veränderungen Zusammenhänge mit Komorbiditäten, wie chronischer Erschöpfung und Depression, widerspiegeln [195]. In diesem Zusammenhang spielt die aversive Erinnerung, welche sich durch das Schmerzerleben ausbildet, eine entscheidende Rolle. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass bei Erwachsenen funktionelle Änderungen der Amygdala, die Angst besetzte Erinnerungen widerspiegeln, so beschaffen sind, dass die Chance auf eine Löschung dieses aversiven Gedächtnisses minimiert wird [196].

2.4.3 Sensorische Zeichen zentraler Sensibilisierung bei chronischen Schmerzerkrankungen

Die im vorangegangenen Kapitel genannten Änderungen der sensorischen Wahrnehmung, welche durch zentrale Sensibilisierungsmechanismen zustande kommen, wurden bei zahlreichen chronischen Schmerzerkrankungen beschrieben. Intensive Forschung befasst sich daher mit der Charakterisierung der sensorischen Profile bei unterschiedlichen Schmerzerkrankungen, um Mechanismen basierte Therapieansätze zu entwickeln [16].

Als prominentestes Zeichen einer Progression der Schmerzchronifizierung gilt eine generelle, in zahlreichen Körperarealen nachweisbare, Steigerung der Schmerzempfindlichkeit. Bis zu einem Viertel der Patienten mit einer primär lokalen Schmerzsymptomatik entwickeln im Verlauf chronische Ganzkörperschmerzen [197-199]. Die Ausbreitung der sekundären Hyperalgesie zeigt sich in Korrelation mit deren Stärke, wie eine Analyse an Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen und Fibromyalgie zeigte [200]. Dies wird gleichzeitig mit der motorischen Einschränkung der Patienten in Verbindung gebracht, was die Bedeutung der zentralen Reorganisation im Rahmen der Schmerzchronifizierung unterstreicht [201]. Ergebnisse aus Untersuchungen an Fibromyalgiepatienten zeigten, dass auch ein gesteigertes Wind-Up als Zeichen fortgeschrittener zentraler Sensibilisierung zu werten ist [202]. Ein gesteigertes Wind-Up ist bei zahlreichen chronischen Schmerzkrankheiten beobachtet worden [203-210]. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen außerdem eine Assoziation eines ausgeprägten Wind-Up mit einer gesteigerten Schmerzsensitivität [211] und der Anzahl der schmerzhaften Areale [210,212] bei chronischen Schmerzpatienten. Eine Verstärkung des Wind-Up scheint auch mit Einschränkungen der deszendierenden Schmerzmodulation in Zusammenhang zu stehen [169,167]. Auch diese zeigt sich durch eine herabgesetzte konditionierte Schmerzmodulation bei verschiedensten chronischen Schmerzerkrankungen [213,191,214,215]. An Patienten mit Kniegelenksarthrose wurde gezeigt, dass sich die konditionierte Schmerzmodulation wieder normalisiert, sobald der konstante noxische Stimulus, in diesem Fall die degenerativen Veränderungen des Knies, kurativ beseitigt wurde [216,217].

Als charakteristisch für Schmerzerkrankungen mit neuropathischer Komponente wird die Allodynie angesehen, welche sowohl die thermische als auch die mechanische Wahrnehmung betreffen kann [218]. Beispiele hierfür sind die akute Herpes Zoster Manifestation, postherpetische Neuralgie, Polyneuropathien (beispielweise induziert durch Diabetes oder Toxine) sowie Schmerzen nach mechanischer Schädigung von Nerven. Die Häufigkeit, mit welcher die Allodynie auftritt, schwankt stark zwischen verschiedenen neuropathischen Schmerzerkrankungen, aber auch zwischen Studien [219,220], was die Heterogenität der Patientenpopulation mit neuropathischen Schmerzen deutlich macht. Die Intensität der mechanisch dynamischen Allodynie ist außerdem mit der Schmerzintensität bei neuropathischen Schmerzpatienten assoziiert [221].

Weiterhin charakteristisch für ein neuropathisches Schmerzgeschehen ist eine eingeschränkte Detektionsfähigkeit thermischer und mechanischer Reize (Hypästhesie) [222,220,223-225]. Diese Symptomatik geht häufig mit Parästhesien und einer ausgeprägten Hyperalgesie einher und wird auf eine Schädigung beziehungsweise Deafferenzierung der entsprechenden Nervenfasern zurückgeführt. Zunehmend zeigen klinische Studien aber auch bei nicht-neuropathischen Schmerzerkrankungen das Auftreten einer solchen Hypästhesie [226-228,210]. Zudem wurde ein Zusammenhang der Ausprägung der mechanischen Hypästhesie mit dem Auftreten einer Hyperalgesie bei muskuloskelettalen Schmerzen [226] sowie mit der Ausprägung der sekundären Hyperalgesie bei Rückenschmerzpatienten gezeigt [210]. Als zugrundeliegender Mechanismus wird eine präsynaptische Inhibition durch den konstanten nozizeptiven Input diskutiert [229,230]. Darüber hinaus werden Deafferenzierungsprozesse oder eine Funktionseinschränkung peripherer Nervenfasern als Ursache für die bei chronischen Schmerzen beobachtete Hypästhesie diskutiert. Ob diese auch bei nicht primär neuropathischen chronischen Schmerzen Folge oder Ursache der Erkrankung darstellt, bleibt zu klären [45].

Als Zeichen einer Prädisposition für die Entwicklung chronischer Schmerzerkrankungen werden neben einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit [231] auch ein gesteigertes Wind-Up und eine verminderte konditionierte Schmerzmodulation diskutiert. Beides wurde mit einem gesteigerten Risiko für chronischen postoperativen Schmerz in Verbindung gebracht [232-235]. Außerdem zeigte sich in einer prospektiven Kohortenstudie, dass die Wahrscheinlichkeit temporomandibuläre Dysfunktion zu entwickeln mit steigendem Wind-Up und steigender Schmerzsensitivität zunimmt [236]. Auch andere Risikofaktoren für eine Schmerzchronifizierung, wie weibliches Geschlecht, Schmerz bezogenes Katastrophisieren sowie Anspannung und Angst, gehen mit einem gesteigerten Wind-Up einher [237-240]. Eine verminderte endogene Schmerzmodulation wurde außerdem bei Erkrankungen wie dem chronischen Erschöpfungssyndrom gezeigt, die häufig mit der Entwicklung chronischer Schmerzen assoziiert sind [241,29]. Jüngste Ergebnisse aus humanexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass Frauen eine stärkere generalisierte Schmerzhypersensitivität im Fall einer systemischen Entzündung zeigen als Männer, weil sie eine allgemein geringer ausgeprägte endogene Schmerzkontrolle aufweisen, und die oben genannten Mechanismen mehr Einfluss auf ihre nozizeptive Verarbeitung nehmen können [242,243]. Eine mangelnde endogene Schmerzkontrolle könnte die Ausprägung der spinalen LTP begünstigen [177].

Im Hinblick auf das Ziel, die Therapie chronischer Schmerzen Mechanismen-basiert zu gestalten, erwiesen sich das Wind-Up und die konditionierte Schmerzmodulation als vielversprechende Kandidaten für die Prädiktion der Wirkung verschiedener Analgetika. Beide sensorischen Parameter tragen zur Einordnung der Schmerzverarbeitung eines Individuums bei. Dabei wurden die Begriffe pronozizeptive (gesteigertes Wind-Up und verminderte konditionierte Schmerzmodulation) und antinozizeptive Schmerzverarbeitung (normales Wind-Up und funktionierende konditionierte Schmerzmodulation) geprägt [244]. Es konnte gezeigt werden, dass die analgetische Wirksamkeit von Arzneimitteln, welche die spinale synaptische Übertragung hemmen, bei Patienten mit gesteigertem Wind-Up höher war als bei Patienten mit normalem Wind-Up. Hingegen waren Analgetika, welche die absteigende Schmerzhemmung unterstützen, bei Patienten mit einer verminderten konditionierten Schmerzmodulation wirksamer als bei Patienten ohne Zeichen einer eingeschränkten deszendierenden Schmerzhemmung. So wurde für das Wind-Up eine positive Assoziation mit der Wirkung von Pregabalin bei chronischer Pankreatitis [18] und mit der Wirkung von Oxycodon bei gesunden Probanden gezeigt [19]. Für die konditionierte Schmerzmodulation konnte kein Zusammenhang mit der analgetischen Wirksamkeit beider Medikamente festgestellt werden. In einer weiteren Studie zur präemptiven Analgesie durch Ketamin bei Kaiserschnitten wurde gezeigt, dass lediglich Patientinnen mit einer vergleichsweise hohen Wind-Up von der Intervention profitierten [245]. Hingegen war ein gesteigertes Wind-Up bei Patienten mit schmerzhafter, diabetischer Polyneuropathie nicht mit der Wirkung von Duloxetin [246] und Tapentadol (Sekundäranalyse von [247] in [244]) assoziiert. In diesen Studien stellte sich allerdings eine verminderte konditionierte Schmerzmodulation als relevanter Prädiktor für die Wirksamkeit der beiden Medikamente dar.

2.5 Sensorische Zeichen zentraler Sensibilisierung als mögliche Prädiktoren für die Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzpatienten

Es ist anzunehmen, dass die schmerzlindernde Wirkung der Akupunktur bei verschiedenen Schmerzpatienten je nach den pathophysiologischen Mechanismen, die im individuellen Fall der Schmerzchronifizierung zugrunde liegen, unterschiedlich ausfällt. Wie soeben erläutert erlaubt das sensorische Profil der einzelnen Patienten Rückschlüsse auf die individuelle Pathophysiologie, welche die Schmerzerkrankung unterhält. Somit liegt nahe, dass sensorische Empfindungsschwellen, deren Erfassung die QST erlaubt, Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur sein könnten. Der prädiktive Wert von QST-Parametern für die schmerzlindernde Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzpatienten wurde bislang nicht untersucht. Um diese Forschungslücke zu schließen, soll die vorliegende Arbeit einen ersten Beitrag leisten, indem sie den Zusammenhang zwischen der Schmerzlinderung durch Akupunktur und Zeichen der zentralen Sensibilisierung untersucht. Dabei sollen zwei Zeichen der zentralen Sensibilisierung betrachtet werden: ein gesteigertes Wind-Up und eine mechanische Hypästhesie, welche sich in einer reduzierten Fähigkeit äußert, Vibration zu detektieren. Die Rationale der Arbeit soll im folgenden Abschnitt erläutert werden.

Da sich für die Akupunktur langfristige Effekte bei der Behandlung chronischer Schmerzerkrankungen - wie zum Beispiel in den Modellvorhaben [72] - zeigen, kann angenommen werden, dass sie den

physiologischen Sensibilisierungsmechanismen, die der Schmerzchronifizierung zugrunde liegen, entgegen wirkt. Studien, welche die Wirkung der Akupunktur mittels der QST evaluierten, weisen darauf hin, dass die im Rahmen von chronischen Schmerzerkrankungen gesteigerte spinale synaptische Übertragung durch die Nadeltherapie reduziert werden kann. Beispielsweise ist eine langfristige Reduktion der Druckschmerzempfindlichkeit, als Maß für die Hyperalgesie bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, nach Akupunktur gezeigt [92]. Auch eine Reduktion des Wind-Up konnte zumindest an gesunden Probanden gezeigt werden [248]. Folgt man dem oben erläuterten Ansatz der Medikamentenforschung, dass Therapien, welche die spinale synaptische Übertragung reduzieren, besonders bei Patienten wirken, die eine spinale Fazilitation aufweisen, so ist anzunehmen, dass dies auch für die Akupunktur gilt. Dies lässt die erste Hypothese der hier vorgestellten Arbeit formulieren, dass ein gesteigertes Wind-Up, als Zeichen für die spinale synaptische Fazilitation, positiv mit dem Ansprechen auf Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten assoziiert sein könnte.

Die zweite Hypothese, die in dieser Arbeit überprüft werden soll, besagt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypästhesie und dem Ansprechen auf Akupunktur besteht. Hinweise hierauf ergaben sich im Rahmen einer vorgegangenen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe. In einer Sekundäranalyse dieser Studie [27] zeigte sich, dass gesunde Probanden mit einer guten Detektionsfähigkeit von Vibration eine deutlichere Steigerung der Hitze und Druckschmerzschwelle nach manueller Akupunktur erfuhren als Probanden, die Vibration nur eingeschränkt wahrnahmen. Eine eingeschränkte Fähigkeit, Vibrationsreize zu detektieren, gilt als ein typisches klinisches Zeichen für einen Funktionsverlust von A β -Fasern, wie beispielsweise im Fall einer peripheren Deafferenzierung [17,16]. Wie in Kapitel 2.3.2.4 beschrieben, ist die Aktivierung von A β -Fasern Grundlage für die segmentale Inhibition, welche als ein entscheidender Mechanismus der analgetischen Akupunkturwirkung angenommen wird [249,22,28]. Die Aktivierung von A β -Fasern führt dabei, vermittelt durch inhibitorische Interneurone, zu einer Reduktion der Weiterleitung von Schmerzreizen und somit zur Schmerzlinderung [24,25]. Wird angenommen, dass die bei chronischen Schmerzerkrankungen beobachtete Hypästhesie mit einer peripheren Deafferenzierung einhergeht [45], so könnte eine verminderte Fähigkeit, Vibration zu detektieren, auf einen Funktionsverlust von A β -Fasern hindeuten. Entsprechend wäre zu erwarten, dass davon betroffene chronische Schmerzpatienten weniger gut auf Akupunktur ansprechen, da der Mechanismus der segmentalen Inhibition nicht ausreichend aktiviert werden kann.

2.6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob eine Assoziation zwischen sensorischen Zeichen einer zentralen Sensibilisierung und der analgetischen Wirkung der Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten besteht.

Bislang ist wenig über Patientencharakteristika bekannt, die mit dem Ansprechen auf Akupunktur assoziiert sind. Untersuchungen zur Assoziation des sensorische Profils von Patienten und der Akupunkturwirkung fehlen gänzlich. Auf Basis des aktuellen Wissensstands ist zu vermuten, dass chronische Schmerzpatienten mit stark ausgeprägter zentraler Sensibilisierung, sprich starker synaptischer Fazilitation und defizitären endogenen Schmerzkontrollmechanismen, besonders von der analgetischen Wirkung der Akupunktur profitieren. Für Medikamente, welche die spinale synaptische Übertragung hemmen, konnte ein solcher Zusammenhang bereits gezeigt werden. Zudem könnte ein Funktionsverlust von Aβ-Fasern, beispielsweise bedingt durch eine mit der Schmerzerkrankung einhergehende periphere Deafferenzierung, die Akupunkturwirkung einschränken. Die Ergebnisse dieser Studie sollen zur Optimierung der Gestaltung der Therapie bei chronischem Schmerz beitragen. Weiterhin lassen sie Rückschlüsse auf Mechanismen zu, die der Akupunkturwirkung zugrunde liegen.

Es wurden chronische Schmerzpatienten, die im Rahmen eines multimodalen Schmerzintensivprogramms Akupunktur erhielten, untersucht. Als potentielle Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur wurden zwei sensorischen Zeichen der zentralen Sensibilisierung, ein gesteigertes Wind-Up und eine mechanische Hypästhesie, in dem am schmerzhaftesten empfundenen Areal und in einem schmerzfreien Kontrollareal untersucht.

Die zu beantwortenden Forschungsfragen lauten wie folgt:

- 1) Besteht bei chronischen Schmerzpatienten eine positive Assoziation des Ansprechens auf Akupunktur und einem gesteigerten Wind-Up im Schmerzareal oder in einem schmerzfreien Kontrollareal?
- 2) Besteht bei chronischen Schmerzpatienten eine negative Assoziation des Ansprechens auf Akupunktur und einer mechanischen Hypästhesie im Schmerzareal oder in einem schmerzfreien Kontrollareal?

Das Ansprechen auf Akupunktur wurde anhand eines Patientenfragebogens nach der Teilnahme am multimodalen Schmerzintensivprogramm sowie anhand der Reduktion der Schmerzintensität nach der ersten Akupunkturbehandlung bewertet. Zum einen wurde mittels eines Patientenfragebogens evaluiert, ob eine sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur erfahren wurde (Hauptzielparameter). Zum anderen wurde der Soforteffekt der ersten Akupunkturbehandlung im multimodalen Schmerzintensivprogramm anhand der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität, gemessen mittels der verbalen Ratingskala, bewertet (Nebenzielparameter). Als weitere

Nebenzielparameter wurden der subjektiv empfundene langfristige Effekt der Akupunktur sowie die Wirkung auf das allgemeine Wohlbefinden ebenfalls mittels des Patientenfragebogens nach Abschluss der multimodalen Therapie erfasst. Als Maß für das Wind-Up wurde das Verhältnis der Schmerzintensität, ausgelöst durch einen einfachen Pin-Prick-Reiz gegenüber einer Serie von 10 Pin-Prick Reizen (Wind-Up-Ratio, WUR), herangezogen. Die mechanische Hypästhesie wurde anhand der Detektionsschwelle für Vibration (*vibration detection threshold*, VDT) gemessen.

Entsprechend wurden folgende Forschungshypothesen formuliert:

- 1) Es besteht eine positive Assoziation zwischen der im Patientenfragebogen angegebenen sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur und der Wind-Up-Ratio (WUR) in einem nicht schmerzhaften Kontrollareal (KA) und / oder dem am schmerzhaftesten empfundenen Körperareal (SA).
- 2) Es besteht eine negative Assoziation zwischen der im Patientenfragebogen angegebenen sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur und der Detektionsschwelle für Vibration (VDT) im KA und /oder SA.

Folgende weitere Fragestellungen werden im Sinn einer explorativen Analyse untersucht

- Es besteht eine positive Assoziation zwischen der prozentualen Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur und der WUR im KA und / oder SA.
- Es besteht eine negative Assoziation zwischen der prozentualen Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur und der VDT im KA und /oder SA.
- Es besteht eine positive Assoziation zwischen dem im Patientenfragebogen angegebenen Beitrag der Akupunktur zur langfristigen Schmerzlinderung und der WUR im KA und / oder SA.
- Es besteht eine negative Assoziation zwischen dem im Patientenfragebogen angegebenen Beitrag der Akupunktur zur langfristigen Schmerzlinderung und der VDT im KA und /oder SA.
- Es besteht eine positive Assoziation zwischen dem im Patientenfragebogen angegebenen Beitrag der Akupunktur zur Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der WUR im KA und / oder SA.
- Es besteht eine negative Assoziation zwischen dem im Patientenfragebogen angegebenen Beitrag der Akupunktur zur Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der VDT im KA und / oder SA.

Als mögliche Confounder für die betrachteten Assoziationen wurden das Alter und das Geschlecht der Patienten, die Einnahme von Analgetika, der Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen, die Schmerzdauer und die Tatsache, ob vor der Teilnahme am multimodalen Schmerzintensivprogramm eine schmerzbedingte Operation stattgefunden hatte, untersucht.

3 Material & Methoden

3.1 Studiendesign

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden ein gesteigertes Wind-Up sowie eine mechanische Hypästhesie als Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur untersucht. Als Maß für das Wind-Up wurde das Verhältnis der Schmerzintensität, ausgelöst durch einen einfachen Pin-Prick-Reiz, gegenüber der Schmerzintensität, ausgelöst durch eine Serie von 10 Pin-Prick Reizen, (Wind-Up-Ratio, WUR) herangezogen. Die mechanische Hypästhesie wurde anhand der Detektionsschwelle für Vibration (*vibration detection threshold*, VDT) gemessen. Es wurden chronische Schmerzpatienten eingeschlossen, die in der Interdisziplinären Schmerzzambulanz der Klinik für Anaesthesiologie am Campus Innenstadt des Klinikums der LMU München im Rahmen ihrer Behandlung im Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramm (MNS) oder im MNS-Rücken (MNS-R) Akupunktur erhielten. Die WUR und die VDT wurden jeweils in dem als am schmerzhaftesten empfundenen Areal (SA) und einem neutralen Kontrollareal (KA) vor der ersten Akupunktur, am ersten Programmtag bestimmt. Eine Bestimmung der WUR und VDT wurde außerdem am letzten Programmtag vorgenommen. Die dabei erhaltenen Werte sind für die hier vorgestellte Arbeit, welche sich ausschließlich mit der Prädiktion des Akupunktureffekts befasst, aber nicht von Relevanz und werden somit nicht dargestellt. Nach Programmende, wurde die subjektive Einschätzung der Akupunkturwirkung durch die Patienten anhand eines Fragebogens erhoben. Die Objektivierung des Soforteffekts der Akupunktur erfolgte anhand einer Erhebung der momentanen Schmerzintensität mittels der verbalen Rating-Skala (VRS) vor und nach der ersten Akupunkturbehandlung. Zusätzlich wurden die Gesamtanzahl der Akupunktursitzungen, soziodemographische und schmerzrelevante Daten sowie die maximale, minimale und momentane Schmerzintensität vor Beginn der Behandlung und nach Beendigung des MNS beziehungsweise MNS-R dokumentiert.

3.2 Ort der Studiendurchführung

Die Studie wurde in der Interdisziplinären Schmerzzambulanz der Klinik für Anaesthesiologie, Campus Innenstadt, Klinikum der LMU München durchgeführt. Diese befindet sich im Souterrain der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München. Die Patientenrekrutierung erfolgte jeweils im Rahmen der Einführungsveranstaltung zum MNS beziehungsweise MNS-R in den Seminarräumen im dritten Stock der Poliklinik (Raum 311 oder Raum 312). Die erste Datenerhebung wurde vor der ersten Akupunkturbehandlung in der Turnhalle (Raum BU.20) oder den Behandlungsräumen (Raum 11 und Raum 12) durchgeführt. Die Fragebogenerhebung fand entweder nach der Abschlussveranstaltung in den Seminarräumen (Raum 311 oder 312) oder bei einem gesonderten Termin in den Behandlungsräumen (Raum 11 und Raum 12) oder einem der Arztzimmer (AU.14) statt.

3.3 Studienzeitraum

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum vom 03.06.2013 bis zum 23.02.2015 jeweils am ersten Programmtag des MNS beziehungsweise MNS-R. Die letzte Nachuntersuchung wurde am 20.03.2015 durchgeführt.

3.4 Patientenpopulation

In dieser Studie wurden chronische Schmerzpatienten, die an den multimodalen Schmerzintensivprogrammen MNS oder MNS-R teilnahmen, untersucht. Im Folgenden sind Ein- und Ausschlusskriterien stichpunktartig dargestellt.

3.4.1 Einschlusskriterien

- Alter 18 – 75 Jahre
- Chronische Schmerzerkrankung
- Gute Sprachkenntnisse in Deutsch
- Akupunktur als Teil der Therapie mit mindestens 6 Behandlungen
- Unterzeichnung der Einverständniserklärung

3.4.2 Ausschlusskriterien

- Tumorerkrankungen
- Neuro-degenerative Erkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen
- Schmerzen im Bereich der Handrücken

3.5 Intervention

3.5.1 Genereller Aufbau des Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramms

Das Münchner Naturheilkundliche Schmerzintensivprogramm (MNS) ist ein multimodales Schmerztherapieprogramm, das 2001 unter der Leitung von PD Dr. med. D. Irnich, entwickelt wurde. Bisher wurden über 500 chronische Schmerzpatienten im Rahmen des MNS behandelt. Rückenschmerzpatienten nehmen mitunter an einem separaten Programm dem MNS-Rücken (MNS-R) teil. Es folgt dem gleichen Aufbau wie das MNS mit dem Unterschied, dass die am MNS-R teilnehmenden Patienten zusätzlich Physiotherapie erhalten [250]. Erfolge des MNS und MNS-R zeigen sich im Sinn einer Reduktion der Schmerzintensität der Schmerzhäufigkeit, einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit und einer Steigerung der Lebensqualität [61,251]. In der vorliegenden Arbeit bezieht sich die Abkürzung MNS auf beide Varianten des multimodalen Schmerzintensivprogramms.

Das Konzept des MNS basiert auf dem integrativen Einsatz von Behandlungsmodalitäten der Traditionell Chinesischen Medizin, der klassischen Naturheilverfahren und der modernen, konventionellen Schmerztherapie. Die Therapie chronischer Schmerzen orientiert sich stets daran, den Patienten im Sinn eines bio-psycho-sozialen Gesamtkonzeptes zu erfassen und zu begleiten.

Jedem therapeutischen Handeln geht daher ein interdisziplinäres Assessment voraus, in dem jeder Patient von einem Schmerztherapeuten, einem physikalischen Mediziner und einem Psychotherapeuten untersucht wird. Im interdisziplinären Diskurs wird dann über die Indikationsstellung zur multimodalen Schmerztherapie entschieden. Das Konzept des MNS ist dreistufig aufgebaut: Zunächst nehmen die Patienten an einem 4-wöchigen Intensivprogramm teil (Stufe 1). Patientengruppen mit einer angestrebten Größe von acht Teilnehmern erlernen Meditation und Körperübungsverfahren, wie Qigong, Atemtherapie, Rhythmik und Psychotonik, erhalten Akupunktur und naturheilkundliche Behandlungen und werden in Seminaren über Mechanismen der Entstehung, Aufrechterhaltung und Behandlung chronischer Schmerzen unterrichtet. Eine zuvor optimierte Schmerzmedikation bleibt während dieser vier Wochen konstant. Im Anschluss wählen die Patienten ob und welche der erlernten Verfahren sie in sogenannten „offenen Gruppen“ langfristig weiterführen möchten (Stufe 2). Zusätzlich erfolgen eine Langzeitbetreuung durch den behandelnden Schmerztherapeuten sowie regelmäßige Gruppentreffen und Seminare zum Erfahrungsaustausch und zur Wiederholung der erlernten Schmerzbewältigungsstrategien (Stufe 3).

3.5.2 Akupunktur im Münchner Naturheilkundlichen Schmerzintensivprogramm

Im Rahmen des MNS sind pro Patient acht Akupunkturbehandlungen vorgesehen. Die Akupunktur wird von erfahrenen Ärzten (mindestens A-Diplom) durchgeführt und findet im Gruppensetting statt. Die Lokalisation und Anzahl der zu nadelnden Punkte werden individuell, gemäß der Konstitution und der Beschwerden der Patienten, nach Kriterien der Traditionell Chinesischen Medizin (TCM) gewählt. Ergänzend zur Theorie der TCM erfolgt die Punktwahl auf Grundlage der Mikrosystemakupunktur am Ohr und der Schemata der Schädelakupunktur nach Yamamoto. Es werden zwischen fünf und fünfzehn Punkte pro Behandlung genadelt. Die Nadeltiefe beträgt 0,5 bis 1 cm. Die Nadeln werden nach dem Einstich und vor dem Ziehen manuell durch Rotation sowie durch Auf- und Abbewegung stimuliert und verbleiben während einer Ruhephase von circa 20 Minuten am entsprechenden Punkt.

3.6 Zielparameter

3.6.1 Hauptzielparameter

Ob gemäß der Angabe im Patientenfragebogen (Appendix II) eine sofortige Schmerzlinderung nach Akupunktur erfahren wurde, stellte den Hauptzielparameter der Studie dar (Tabelle 1). Hierbei wird differenziert, ob dieser Effekt als ausgeprägt, sprich als eine über 50%-ige Schmerzlinderung, wahrgenommen wurde.

3.6.2 Nebenzielparameter

Als Nebenzielparameter wurde mittels des Patientenfragebogens (Appendix II) erhoben, ob die Patienten dem Effekt der Akupunktur einen relevanten Beitrag zu einer langfristigen, während des vierwöchigen Therapieverlaufs aufgetretenen, Schmerzlinderung zuschrieben und ob eine Wirkung der Akupunktur auf das allgemeine Wohlbefinden wahrgenommen wurde. Hinsichtlich des Beitrags zu einer langfristigen Schmerzlinderung wurde auch differenziert, ob dem Effekt der Akupunktur eine über 50%-ige Schmerzreduktion zugeschrieben wurde.

Tabelle 1: Patientenfragebogen zur Wahrnehmung der analgetischen Akupunkturwirkung

| Item des Patientenfragebogens | Variablenbezeichnung (Erläuterung) | Antwortmöglichkeiten (Erläuterung) | |
|-------------------------------|--|------------------------------------|----------------------------|
| 1 Hauptzielparameter | Sofortiger Effekt der Akupunktur (im Sinn einer Schmerzlinderung) | Ja | Nein |
| 2 | Wenn ja: Sofortiger Effekt der Akupunktur > 50% (im Sinn einer Schmerzreduktion > 50%) | Ja | Nein (< 50% / kein Effekt) |
| 3 Nebenzielparameter | Langfristiger Effekt der Akupunktur (im Sinn einer Schmerzlinderung) | Ja | Nein |
| 4 | Wenn ja: Langfristiger Effekt der Akupunktur > 50% (im Sinn einer Schmerzreduktion > 50%) | Ja | Nein (< 50% / kein Effekt) |
| 5 Nebenzielparameter | Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens | Ja | Nein |

Ein weiterer Nebenzielparameter war die prozentuale Änderung der Schmerzintensität nach Akupunktur gemessen anhand der VRS (VRS Δ Aku [%]; Appendix I). Diese berechnete sich wie folgt:

$$VRS \Delta \text{ Aku} [\%] = \frac{\text{Schmerzintensität vor Akupunktur [VRS]} - \text{Schmerzintensität nach Akupunktur [VRS]}}{\text{Schmerzintensität nach Akupunktur [VRS]}} * 100$$

Ob sich die Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur um mindestens 30% beziehungsweise 50% reduzierte, wurde als weitere Nebenzielparameter betrachtet. Patienten, bei denen durch die erste Akupunkturbehandlung eine mindestens 30%-ige beziehungsweise mindestens 50%-ige Verbesserung der Schmerzen erreicht wurde, werden im Folgenden als Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise -50 bezeichnet.

3.6.3 Prädiktoren

Die zu untersuchenden Prädiktoren dieser Studie waren ein gesteigertes Wind-Up und eine mechanische Hypästhesie sowohl im schmerzhaftesten Areal (SA) als auch einem nicht von Schmerzen betroffenen Kontrollareal (KA), dem rechten Handrücken, vor Beginn der Behandlung im MNS. Die Fähigkeit, Vibration zu detektieren (VDT), wurde als Maß für die mechanische Hypästhesie herangezogen, die Schmerzverstärkung durch repetitive Pin-Prick-Reize (WUR) als Maß für das Wind-Up. Die VDT wird auf einer Skala von null bis acht abgelesen und bezeichnet wie viel von dem sich reduzierenden Vibrationsniveau wahrgenommen wurde. Dies wird mit dem Kürzel (x/8) dargestellt. Die WUR stellt den Quotienten aus der Schmerzintensität, ausgelöst durch einen Einfachreiz, und der Schmerzintensität, ausgelöst durch einen zehnfachen Pin-Prick-Reiz, dar. Dies wird im Folgenden mit dem Kürzel (VRS-ratio) bezeichnet.

3.6.4 Potentielle Confounder / Effektmodifikatoren

Folgende Patientencharakteristika wurden hinsichtlich ihrer Assoziation mit dem analgetischen Akupunktureffekt, evaluiert anhand des Patientenfragebogens oder der prozentualen Schmerzintensität, explorativ untersucht. Als metrische Variablen wurden hierbei das Alter in Jahren und die Schmerzdauer in Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses evaluiert. Dichotome Variablen wurden genutzt, um das Geschlecht der Patienten, eine schmerzbedingte Operation vor der Teilnahme am MNS sowie die Einnahme von Analgetika zu beschreiben. Der Chronifizierungsgrad

nach Gerbershagen wurde gemäß seiner Definition als kategoriale Variable mit drei Ebenen untersucht. Dieser ist auch als *MainzPain Staging* bekannt und beschreibt einen Summenscore, errechnet aus einem Scoring-System für die Schmerzhäufigkeit, die Anzahl der Schmerzlokalisationen, die analgetische Medikation und bereits in Anspruch genommene Behandlungen [252].

3.7 Erhebung der Zielparameter und der Prädiktoren

3.7.1 Fragebogen zur subjektiven Evaluation der Akupunkturwirkung

Am Nachuntersuchungstermin am letzten Programmtag oder maximal zwei Wochen nach Beendigung des MNS erhielten die teilnehmenden Patienten, die im Rahmen des MNS mindestens sechsmal mit Akupunktur behandelt worden waren, einen Fragebogen (Appendix II). In diesem vermerkten sie ihre subjektive Wahrnehmung der Akupunkturwirkung. Die Patienten gaben an, ob sie eine sofortige und / oder langfristige Wirkung der Akupunktur auf Ihre Schmerzen verspürt hätten und ob sie dies als eine Schmerzlinderung von über 50% wahrgenommen hätten. Zusätzlich wurde gefragt, ob sie der Überzeugung seien, dass die Akupunktur zu ihrem allgemeinen Wohlbefinden beigetragen hätte und wie viele Akupunkturbehandlungen sie im Rahmen des MNS erhalten hätten (Tabelle 1).

3.7.2 Erhebung soziodemographischer und schmerzdiagnostischer Daten

Das Alter und das Geschlecht der Patienten sowie ihre schmerzrelevanten und psychologischen Diagnosen, die aktuelle Medikation, die Schmerzdauer, zuvor erfolgte Operationen und der Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen wurden den Patientenakten entnommen. Soziodemographische Daten sowie Informationen über die aktuelle Medikation wurden mit den Patienten bei der ersten Untersuchung abgeglichen. Im Fall einer Diskrepanz der Angaben wurden die Aussagen der Patienten in die Studiendokumentation (Appendix I) aufgenommen.

3.7.3 Bestimmung der Schmerzintensität

Die Erhebung der maximalen, minimalen und momentanen Schmerzintensität erfolgte mittels der VRS (0 = kein Schmerz; 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz) am ersten Tag des MNS vor der ersten Akupunkturbehandlung sowie am Nachuntersuchungstermin nach Beendigung des MNS. Die momentane Schmerzintensität wurde zusätzlich direkt im Anschluss an die erste Akupunkturbehandlung erhoben, um den Soforteffekt der Akupunktur zu erfassen.

3.7.4 Quantitativ Sensorische Testung (QST) des Vibrationsempfindens und des Wind-Up

Jeweils vor Beginn der Behandlung im MNS wurden mittels QST die Detektionsschwelle für Vibration (VDT) und die Pin-Prick induzierte Wind-Up-Ratio (WUR) bestimmt. Beide QST-Messungen wurden gemäß dem Protokoll des Deutschen Forschungsnetzwerks für neuropathischen Schmerz (DFNS) durchgeführt [15]. Sie erfolgten bei jedem Patienten jeweils in dem als am schmerzhaftesten empfundenen Areal (SA) und in einem schmerzfreien Kontrollareal (KA), welches als Handrücken der

dominanten Hand definiert war. Patienten, die in diesem Bereich unter einer lokal umgrenzten Schmerzsymptomatik litten, wurden daher ausgeschlossen.

3.7.4.1 Bestimmung der Wind-Up-Ratio (WUR)

Die WUR entspricht dem Quotienten aus der Schmerzintensität eines einfachen Nadelreizes und der Schmerzintensität einer Reihe von zehn Nadelstimuli. Hierfür wurde ein standardisierter Pin-Prick der Stärke 256 mN verwendet (MRC Systems GmbH-Medizintechnische Systeme, Heidelberg, Deutschland; Abbildung 1). Der zehnfache Nadelreiz wurde mit einer Frequenz von 1 Hz innerhalb eines maximal 1 cm² großen Messareals appliziert. Die Patienten wurden jeweils nach dem einfachen Nadelreiz und nach dem darauffolgenden zehnfachen Nadelreiz aufgefordert, die Stärke des hervorgerufenen Schmerzes auf einer verbalen Rating-Skala (VRS) von 0 bis 100 zu bewerten. „0“ stand dabei für keinerlei Gefühl von Schmerz und „100“ für die größte erdenkliche Schmerzintensität. Die Bestimmung der WUR wurde drei Mal in einem Abstand von mindestens 15 Sekunden wiederholt. Die Berechnung der WUR erfolgte durch Division des arithmetischen Mittels der Schmerzintensität während des zehnfachen Nadelreizes durch das arithmetische Mittel der Schmerzintensität während des einfachen Nadelreizes. Dieser Sachverhalt wird im Folgenden mit dem Kürzel „VRS-ratio“ gekennzeichnet, da die WUR ein dimensionsloses Maß darstellt.

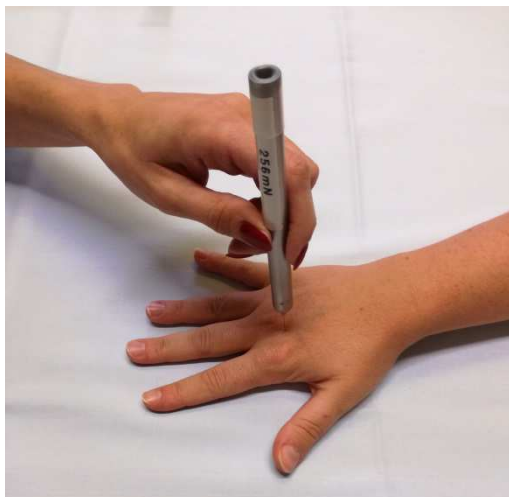


Abbildung 1: Pin-Prick zur Bestimmung der Wind-Up-Ratio (WUR)

Durchführung gemäß dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuopathischer Schmerz:

Ein Pin-Prick der Stärke 256 mN wird zunächst einmal und darauffolgend zehn Mal mit einer Frequenz von 1 Hz im jeweiligen Messareal aufgesetzt.

3.7.4.2 Bestimmung der Detektionsschwelle für Vibration (VDT)

Zur Bestimmung der VDT wurde eine standardisierte Rydel-Seiffer-Stimmgabel (C 64 Hz / C 128 Hz, Aesculap AG, B. Braun Melsungen AG Abbildung 2) angeschlagen und auf das Messareal aufgesetzt. Diese vibrierte mit 64 Hz. Der Patient wurde aufgefordert in dem Moment Bescheid zu geben, in dem er keine Vibration mehr spürte. Die entsprechende Vibrationsstärke wurde von der geeichten Messskala (0 – 8) der Stimmgabel abgelesen. Dies wird im Folgenden mit dem Kürzel „x/8“ gekennzeichnet, da auch die VDT ein dimensionsloses Maß darstellt. Das arithmetische Mittel aus drei Messungen wurde pro Areal bestimmt.

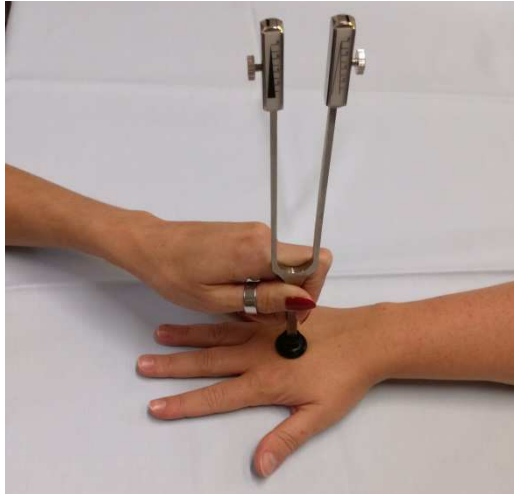


Abbildung 2: Rydel-Seiffer-Stimmgabel zur Bestimmung der Detektionsschwelle für Vibration (VDT)

Die angeschlagene Stimmgabel wird auf das Messareal gesetzt. Der untersuchte Proband gibt an, sobald er die Vibration nicht mehr wahrnehmen kann. Wie stark die Stimmgabel nach wie vor vibriert kann von einer der Messskalen ($\times/8$) am oberen Ende der Stimmgabel abgelesen werden.

3.8 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte am Ende der Einführungsveranstaltung des MNS am ersten Programmtag. Die Patienten wurden mündlich über die Studie aufgeklärt und erhielten die schriftliche Patienteninformation (Appendix III). Vor der ersten Akkupunkturbehandlung händigten die Patienten, die einer Studienteilnahme zustimmten, ihre schriftliche Einverständniserklärung aus. Diese wurde je nach Programmplanung nach der Frühstücks- oder der Mittagspause am ersten Programmtag eingeholt.

3.9 Organisationsstruktur der Studie im Rahmen des MNS

Die Teilnahme an der Studie beeinflusste weder die Akupunkturbehandlung noch das übrige therapeutische Vorgehen der behandelnden Ärzte. Voraussetzung zur Studienteilnahme war das schriftliche Einverständnis der Patienten. Vor der ersten Akupunkturbehandlung erfolgte die Erhebung der sensorischen Parameter (VDT und WUR). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die durchschnittliche, die maximale und die momentane Schmerzintensität abgefragt und die Informationen aus der Patientenakte abgeglichen. Die Nachuntersuchung fand entweder im Rahmen der Abschlussveranstaltung des MNS statt. Sofern die Patienten bei diesem Termin nicht anwesend waren oder aus persönlichen Gründen zeitig gingen, wurden die Nachuntersuchungen spätestens zwei Wochen nach Programmende im Rahmen einer Wiedervorstellung in der Schmerzzambulanz durchgeführt.

3.10 Biometrie

3.10.1 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung erfolgte auf Basis von Referenzdaten des hier verwendeten neutralen Testareals (Handrücken der dominanten Hand) gesunder Probanden [15]. Der Mittelwert der VDT bei

Gesunden liegt sehr nahe am Maximalwert 8/8 der VDT-Skala. Dadurch ergibt sich eine Verzerrung der eigentlichen Standardabweichung. Aus diesem Grund wurden die Referenzdaten der WUR zur Fallzahlschätzung herangezogen. Die Werte der WUR sind logarithmisch normalverteilt. Entsprechend wurden für die Berechnungen logarithmierte Werte der WUR verwendet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Referenzwerte der WUR am Handrücken

| | WUR (MW log ± SD log) |
|-----------------------|-----------------------|
| Frauen unter 40 Jahre | 0,397 ± 0,250 |
| Frauen über 40 Jahre | 0,351 ± 0,255 |
| Männer unter 40 Jahre | 0,354 ± 0,205 |
| Männer über 40 Jahre | 0,294 ± 0,224 |

Entnommen aus [15]; WUR: Wind-Up-Ratio, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, log: logarithmisch transformiert

Daraus ergab sich eine mittlere Standardabweichung (SD) für die logarithmierten Werte der Wind-Up-Ratio von 0,234. Als relevanter Unterschied zwischen den Patientengruppen (Zieldifferenz, D) wurde für die Wind-Up-Ratio eine Differenz von 0,15 angesetzt. Bei Annahme eines Signifikanzniveaus von 5% und einer Power von 80% ergibt sich für die Konstante zur Berechnung der notwendigen Fallzahl $c_{p,power}$ ein Wert von 7,9. Unter Verwendung folgender Formel wurde eine nötige Fallzahl (n) von 39 Probanden pro Gruppe [11] errechnet.

$$n = \frac{2}{\left(\frac{D}{SD}\right)^2} \times c_{p,power}$$

Die für die Studie nötige Gesamtpatientenzahl bei gleich häufigem Auftreten von Akupunktur-Respondern und Non-Respondern (N) beträgt somit 78. Auf der Basis der Responderraten, die in den Studien der „Modellvorhaben Akupunktur“ [72] gefunden wurden (33-53%), kann ein maximales Verhältnis der Auftretenshäufigkeit von Respondern und Non-respondern (k) von 67% zu 33% (k = 2) geschätzt werden. Nach folgender Formel wurde für die zu erwartende Differenz der Gruppengröße adjustiert. Somit ergibt sich eine Fallzahlschätzung von 88 Studienpatienten (N').

$$N' = \frac{N * (1 + k)^2}{4k}$$

Um eine Drop-Out-Rate von 15% ausgleichen zu können, wurde eine Gesamtfallzahl von 101 Patienten angesetzt.

3.10.2 Datenanalyse

Alle Variablen des Datensatzes wurden anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Außer dem Alter der Studienteilnehmer waren alle metrischen Zielparameter (maximale, durchschnittliche und momentane Schmerzintensität, Schmerzdauer, VDT und WUR) nicht normalverteilt. Auch durch eine logarithmische Transformation der WUR, wie sie in der Literatur empfohlen wird [15], zeigte sich keine Normalverteilung der Daten. Die Auswertung erfolgte daher nicht parametrisch. Deskriptiv werden entsprechend der Median und der Interquartilsabstand (*interquartile range*, IQR) dargestellt, der das Intervall zwischen dem 25%- und 75%-Quantil markiert. Für die Vergleiche gepaarter Stichproben zwischen den verschiedenen Studienzeitpunkten wurde der

Wilcoxon-Test herangezogen. Subgruppenvergleiche (ungepaarte Stichproben) erfolgten mittels des Mann-Whitney-U-Tests, im Fall eines Vergleichs von zwei Gruppen, und mittels des Kruskal-Wallis-Tests, im Fall von drei zu vergleichenden Gruppen. Assoziationen zweier metrischer Variablen wurde anhand der Korrelation nach Spearman evaluiert und die Assoziationen zweier dichotomer Variablen mittels des Fisher-Tests.

Zunächst erfolgte eine Evaluation des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur, erhoben anhand des Patientenfragebogens sowie der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur, mit der VDT und der WUR im KA und im SA (Prädiktoren). Dabei stellten die fünf Items des Patientenfragebogens zum sofortigen oder langfristigen Effekt der Akupunktur auf Schmerz und Wohlbefinden dichotome Zielparameter dar. Die prozentuale Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur im MNS wurde als metrische Zielgröße sowie dichotomisiert, als eine mindestens 30%-ige (Akupunktur-Responder-30) beziehungsweise mindestens 50%-ige Reduktion der Schmerzintensität (Akupunktur-Responder-50), betrachtet. Die Prädiktoren, die VDT und WUR im KA und im SA, wurden ebenfalls in metrischer wie auch kategorisierter Form untersucht. Die Kategorisierung der VDT und WUR erfolgte dabei anhand der 33%- beziehungsweise der 66%-Perzentile, um das jeweilige Drittel der Patienten mit der niedrigsten VDT und höchsten WUR im KA und im SA zu identifizieren. Um potentielle Confounder der untersuchten Assoziationen der Zielparameter mit den Prädiktoren zu identifizieren, erfolgte außerdem eine explorative Analyse der Zusammenhänge verschiedener Patientencharakteristika mit allen dichotomen und metrischen Zielparametern. Hierbei wurden das Alter, die Schmerzdauer, das Geschlecht, schmerzbedingte Operation vor Teilnahme am MNS und die Einnahme von Analgetika während des MNS untersucht.

Im zweiten Schritt der Analyse erfolgte, mittels logistischer Regression, eine Confounder adjustierte Evaluation der Zusammenhänge der dichotomen Zielparameter mit den Prädiktoren. Jede dichotome Zielgröße, die Items 1 bis 5 des Patientenfragebogens sowie die Ausprägungen Akupunktur-Responder-30 und -50, wurden hierbei einzeln als abhängige Variable eingesetzt. Die VDT und WUR im KA und im SA gingen jeweils in dichotomisierter Form als Prädiktoren ein. Finale Modelle wurden mittels Rückwärtsselektion identifiziert. Für die Prädiktoren der einzelnen finalen Modelle wurde die Odds-Ratio (OR) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls berechnet. Weiterhin wurden sie dem jeweils nicht adjustierten Modell zur Darstellung des Einflusses der unabhängigen Variablen und des Konfundierungseffekts gegenübergestellt. Interaktionseffekte wurden nicht beobachtet, woraus gefolgert werden kann, dass keine Effektmodifikation vorlag. Die Einschätzung der Modellgüte erfolgte mittels des Omnibus-Tests und eine Bewertung der Anpassungsgüte mittels des Hosmer-Lemeshow-Tests. Zur Einschätzung der Vorhersagewerte der Modelle wurden die OR, das Pseudo-Bestimmtheitsmaß (R^2) nach Nagelkerke sowie der Anteil der korrekt klassifizierten Fälle (Sensitivität, Spezifität) herangezogen. Der Varianz-Inflationsfaktor (VIF) wurde für jedes Modell berechnet, um mögliche Kollinearität zwischen den Prädiktoren zu identifizieren. Dies erfolgte nach folgender Formel, in der R^2 das Pseudo-Bestimmtheitsmaß darstellt, welches jeweils mittels separater logistischer Regression des kategorialen Prädiktors als abhängige Variable mit dem metrischen Prädiktor als Einflussgröße errechnet wurde.

$$VIF = \frac{1}{1 - R^2}$$

Die identifizierten Modelle beinhalteten das Alter als Einflussfaktor in metrischer Form. Zur graphischen Darstellung wurde mittels einer *receiver-operating-characteristic* (ROC)-Analyse die Altersgrenze mit der besten Trennschärfe für das Ansprechen auf Akupunktur, gemessen anhand der jeweiligen Zielgröße der einzelnen Modelle, bestimmt.

3.11 Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (aktualisierte Version, Seoul 2008) durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München genehmigt (Projektnummer 092-13; Appendix IV). Alle teilnehmenden Patienten wurden mündlich und schriftlich über den Studienablauf und die verwendeten Methoden aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme wurde von jedem Teilnehmer vor Studienbeginn eingeholt. Die teilnehmenden Patienten waren im Rahmen ihrer Behandlung in der Interdisziplinären Schmerzambulanz, Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der LMU München versichert. Da durch die verwendete Untersuchungsmethodik keinerlei Risiken zu erwarten waren, war der Abschluss einer zusätzlichen Patientenversicherung für die Studienteilnahme nicht notwendig.

3.12 Datenschutz

Den Verschlüsselungscode bildete eine fortlaufende Patienten-ID. Die Pseudonymisierung der Daten geschah unter strikter Einhaltung aller einschlägigen datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Nach etablierten Standards wird die Identifikationsdatei der teilnehmenden Patienten von der Informationsdatei getrennt aufbewahrt. Zugang zur Identifikationsdatei haben ausschließlich der Studienleiter sowie von ihm beauftragte Vertreter. Eine Entschlüsselung ist gegebenenfalls hinsichtlich versicherungsrelevanter oder behandlungsrelevanter Sachverhalte zu gewährleisten.

Die Dokumente der Studie wurden während des Studienzeitraums stets abgeschlossen aufbewahrt. Für den gesetzlich vorgesehenen Zeitraum von zehn Jahren nach Studienende werden alle Studienunterlagen weiterhin abgeschlossen in der Schmerzambulanz, Schillerstr. 45-47, 80336 München aufbewahrt. Nur die zuständigen Wissenschaftler und autorisierte Personen der Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den gesammelten Daten. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Sammlung, Aufbewahrung und Analyse der Daten erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form durch Frau Petra Bäumler und Frau Adelheid Wanninger zu wissenschaftlichen Zwecken. Eine Weitergabe der Daten erfolgte nicht.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Anzahl der für die Datenanalyse zur Verfügung stehenden Patienten

Insgesamt wurden 116 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von 16 Patienten wurde nachträglich das Vorliegen von Ausschlusskriterien bekannt (Tabelle 3). Diese Patienten wurden von der Datenanalyse ausgenommen. Einer dieser Studienausschlüsse erfolgte aufgrund einer leichten Nebenwirkung in Form einer vegetativen Reaktion nach der ersten Akupunktur, in deren Folge der Patient eine weitere Behandlung mit Akupunktur ablehnte. Alle in die Datenanalyse eingeschlossenen Studienteilnehmer nahmen mindestens an sechs der acht vorgesehen Akupunktursitzungen teil. 55% erhielten acht, 38% sieben und 7% sechs Akupunkturbehandlungen.

Tabelle 3: Gründe für Studienausschluss

| Grund des Studienausschlusses | | Anzahl |
|--|---|--------|
| Weniger als sechs Akupunkturbehandlungen | aufgrund von Fehltagen | 3 |
| | aufgrund leichter Nebenwirkungen nach der ersten Akupunktur | 1 |
| Nach Studieneinschluss bekannt gewordene Ausschlusskriterien | Schmerzhafte Beschwerden im Kontrollareal | 7 |
| | Multiple Sklerose | 1 |
| | Hemiparese | 1 |
| | Zustand nach Hirnblutung | 1 |
| | Rheumatoide Arthritis | 1 |
| | Somatosensorische Ausfälle nach Operation | 1 |
| Summe: | | 16 |

Bei vier Patienten konnten aus privaten Zeitgründen keine Termine zur Nachuntersuchung innerhalb von zwei Wochen nach Programmende gefunden werden. Fehlende Angaben bestehen somit zu diesem Zeitpunkt für vier Fragebögen sowie für vier Bestimmungen der maximalen, durchschnittlichen und momentanen Schmerzintensität. Bei weiteren sechs Patienten war die Messung im SA aufgrund starker Berührungsempfindlichkeit nur eingeschränkt möglich. Dies führte zu weiteren fehlenden Werten für die WUR im SA von zwei Personen. Für weitere drei Patienten war die Berechnung der WUR (einmal in KA und zweimal im SA) nicht möglich, da die Schmerzintensität ausgelöst durch den einfachen Nadelreiz mit 0 gewertet wurde.

4.1.2 Soziodemographische Patientencharakteristika

Das mediane Alter der 100 in die Datenanalyse einbezogenen Teilnehmer betrug bei Einschluss in die Studie 50,0 (IQR: 43,0 - 55,8) Jahre. Der jüngste Studienteilnehmer war 19, der älteste 73 Jahre alt. 83% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen und 98% waren Rechtshänder. Somit war nur bei 2% der Patienten der linke Handrücken als KA festgelegt worden. (Tabelle 4)

4.1.3 Schmerzdiagnostische Patientencharakteristika

Die teilnehmenden Patienten litten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen fünf Monaten und 35 Jahren an chronischen Schmerzen. Die mediane Schmerzdauer der Studienpopulation lag bei rund 5,5 Jahren. Die vor der ersten Akupunkturbehandlung erhobene momentane Schmerzintensität

betrug im Median 45,0 (IQR: 30,0 - 60,0) Punkte auf der VRS (0 - 100), die maximale Schmerzintensität 80,0 (IQR: 61,3 - 90,0) und die durchschnittliche Schmerzintensität 50,0 (IQR: 40,0 - 60,0). Über die Hälfte (55%) der Patienten wiesen gemäß ihrer Historie Chronifizierungsgrad 3 nach Gerbershagen auf. Ein chirurgischer Eingriff war aufgrund des chronischen Schmerzgeschehens im Vorfeld bei 29% der Patienten durchgeführt worden. Der Hauptteil dieser Eingriffe (57%, n = 17) betraf die Wirbelsäule. Die Lokalisation des Hauptschmerzes (SA) variierte stark. Am häufigsten fanden sich Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule (55%). Während des MNS wurden bei 85% der Patienten Analgetika eingesetzt. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Soziodemographische und schmerzdiagnostische Patientencharakteristika

| Patientencharakteristika | | |
|--|---|---------------------|
| Alter in Jahren, Median (IQR) | | 50,0 (43,0 - 55,8) |
| Geschlecht weiblich / männlich, n = % | | 83 / 17 |
| Rechtshänder (n = %) | | 98 |
| Schmerzdauer in Monaten, Median (IQR) | | 65,5 (21,8 - 186,8) |
| Schmerzintensität erhoben anhand der VRS (0 – 100), Median (IQR) | maximal | 80,0 (61,3 - 90,0) |
| | durchschnittlich | 50,0 (40,0 - 60,0) |
| | momentan | 45,0 (30,0 - 60,0) |
| Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen, n = % | 1 | 7 |
| | 2 | 38 |
| | 3 | 55 |
| Schmerzbedingte OP vor MNS, n = % | | 29 |
| Haupt-Schmerzareal, n = % | Lendenwirbelsäule | 25 |
| | Nacken / Halswirbelsäule | 22 |
| | Brustwirbelsäule | 8 |
| | Kopfschmerz (Messareal = Schläfe) | 9 |
| | Kiefer | 7 |
| | Schulter/Arm | 10 |
| | Hüfte | 5 |
| | Knie/Wade | 6 |
| | Fuß | 6 |
| Analgetika, n = % | Regelmäßige Einnahme von Analgetika (n = 85), Mehrfachnennung möglich | |
| | Nicht-Opioide Analgetika (NSAR / Pyrazolone / Paracetamol) | 68 |
| | Schwache Opioideanalgetika | 12 |
| | Antidepressiva | 23 |
| | Antikonvulsiva | 9 |
| | Triptane | 6 |
| | Muskelrelaxierende Präparate | 2 |
| | Antirheumatika | 1 |
| | Phytopharmaka | 4 |
| Keine Analgetika | | 15 |

n = %: absolute Häufigkeit entspricht dem Prozentsatz an Patienten, da alle Charakteristika von allen 100 Patienten erhoben werden konnten; IQR: Interquartilsabstand; MNS: Münchner Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm(-Rücken); VRS: verbale Rating-Skala; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; Alle dargestellten Daten beziehen sich auf die Situation der Patienten am ersten Tag des MNS vor der ersten Akupunktur.

Tabelle 5 fasst die schmerzrelevanten und psychischen Diagnosen codiert anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD-10) zusammen. Den meisten Patienten waren mehrere schmerzrelevante Diagnosen, im Durchschnitt 3,2 (somatische und psychologische), zugeordnet worden. Der Hauptteil der Patienten (77%) litt gemäß der ICD-10 Diagnosen an einer chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren (F45.41). Bei 42% der Patienten wurden Erkrankungen der Wirbelsäule (M00 - 25) festgestellt. Myofasziale Befunde (M79.1-) lagen bei 64% der Studienteilnehmer vor. Darin nicht enthalten waren Patienten mit der Diagnose Fibromyalgiesyndrom, die insgesamt achtmal gestellt wurde. 34% der Patienten litten bei Erstanamnese an affektiven Störungen (F30 - F39), die somit den Hauptteil der psychologischen Diagnosen ausmachten.

Tabelle 5: Schmerzrelevante Diagnosen in der Studienpopulation

| Schmerzkrankung mit somatischen und psychischen Faktoren | | ICD-10 | n = % |
|--|--|----------------|--------------|
| Chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren | | F45.41 | 77 |
| Somatische Diagnosen (Mehrfachnennungen möglich, 230 Diagnosen bei 100 Patienten) | | ICD-10 | n = % |
| Krankheiten des Nervensystems | Migräne / Kopfschmerz | G43.-/ G44.- | 21 |
| | Krankheiten von Nerven, Nervenwurzeln und Nervenplexus | G50.-/ G56.- | 12 |
| | Tinnitus | H93.1 | 1 |
| | Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren | I73.9 / I80.28 | 2 |
| | Krankheiten des Kiefergelenks | K07.6 | 5 |
| | Arthropathien | M00-25 | 18 |
| | Polymyalgia rheumatica | M35.3 | 1 |
| Krankheiten der Wirbelsäule | Deformitäten der Wirbelsäule und des Rückens | M40 – 43 | 3 |
| | Spondylopathien | M45 – 49 | 2 |
| | Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens | M50-54 | 37 |
| Sonstige Krankheiten der Weichteilgewebe | Schulterläsionen | M75.- | 7 |
| | Enthesopathien der unteren Extremität mit Ausnahme des Fußes | M76.- | 5 |
| | Sonstige Enthesopathien | M77.- | 5 |
| | Myalgie | M79.1- | 64 |
| | Schmerzen in den Extremitäten | M79.6- | 1 |
| | Fibromyalgie | M79.70 | 8 |
| Osteopathien und Chondropathien | Osteoporose ohne pathologische Fraktur | M81.- | 2 |
| | Osteomyelitis | M86.- | 1 |
| | Biomechanische Funktionsstörungen, ank | M99.8- | 7 |
| | Deformitäten der Füße | Q66.8 | 1 |
| Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, ank | Schmerzen im Bereich des Oberbauches | R10.1 | 1 |
| | Symptome, die das Harnsystem betreffen nnb | R39.8 | 1 |
| | Schmerz, nicht näher bezeichnet | R52.9 | 1 |
| | Verletzungen, Vergiftungen | S22.0 | 1 |
| | Vorhandensein von funktionellen Implantaten | Z96.- | 2 |
| Psychologische Diagnosen (Mehrfachnennungen möglich, 88 Diagnosen bei 65 Patienten) | | ICD-10 | n = % |
| Anhaltende Somatoforme Schmerzstörung | | F45.40 | 4 |
| Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen | | F10 – F19 | 7 |
| Affektive Störungen | | F30 – F39 | 34 |
| Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen | | F40-F48 | 18 |
| Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren | | F50 – F59 | 12 |

n=: absolute Häufigkeit entspricht dem Prozentsatz an Patienten, da alle Charakteristika von allen 100 Patienten erhoben werden konnten; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) des Jahres 2010; ank: anderenorts nicht klassifiziert; nnb: nicht näher bezeichnet

4.2 Einschätzung der analgetischen Akupunkturwirkung anhand des Patientenfragebogens

Die Analyse der per Patientenfragebogen (Appendix II) nach Therapieende erhobenen Daten (Tabelle 6) zeigte, dass 39% Studienteilnehmer (37 von 96) einen Soforteffekt in Form einer Schmerzlinderung in mindestens einer der Akupunkturbehandlungen erfahren hatten. Hiervon gaben 65% (24 von 37) an, dass es dabei zu einer sofortigen Schmerzlinderung von über 50% gekommen war. Der Akupunktur wurde von 55% der Probanden (52 von 95) eine langfristige Verbesserung der Schmerzen über den gesamten Behandlungszeitraum zugeschrieben. Von diesen Teilnehmern waren 33% (17 von 52) der Überzeugung, ihre Schmerzen seien durch die Akupunktur um 50% im Behandlungszeitraum reduziert worden. 81% (75 von 93) der Studienteilnehmer antworteten auf die Frage, ob die Akupunktur zu ihrem allgemeinen Wohlbefinden beigetragen habe mit „Ja“. Aus der Gruppe der Patienten, die einen Soforteffekt der Akupunktur bemerkt hatten, gaben 73% (27 von 37) auch an, einen langfristigen Effekt durch die Akupunktur verspürt zu haben. Dieser Anteil war signifikant größer als in der Gruppe der Patienten, die keinen Soforteffekt durch Akupunktur erfahren hatten (43%; 25 von 58; $p = 0,006$; Fisher-Test). Außerdem gaben Patienten, die den sofortigen Effekt der Akupunktur als besonders ausgeprägt ($> 50\%$ Schmerzlinderung) empfundenen hatten, häufiger (42%; 10 von 24) auch einen als ausgeprägt ($> 50\%$ Schmerzlinderung) wahrgenommenen langfristigen Effekt der Akupunktur an als Patienten, die keine oder nur eine geringe sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur bemerkt hatten (10%; 7 von 71; $p = 0,001$; Fisher-Test). Personen, die angaben, eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens durch die Akupunktur erfahren zu haben, gaben auch häufiger eine sofortige (44% vs 17%; $p = 0,035$; Fisher-Test) und langfristige Schmerzlinderung (65% vs 17%; $p < 0,001$; Fisher-Test) sowie eine sofortige Schmerzreduktion über 50% (29% vs 6%; $p = 0,037$; Fisher-Test) durch die Akupunktur an.

Tabelle 6: Einschätzung der analgetischen Akupunkturwirkung anhand des Patientenfragebogens

| | Sofortiger Effekt der Akupunktur auf die Schmerzintensität (n = 96) | Langfristiger Effekt der Akupunktur auf die Schmerzintensität (n = 95) | Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens durch Akupunktur (n = 97) |
|------------|--|---|--|
| Ja n (%) | 37 (39) | 52 (55) | 75 (81) |
| Nein n (%) | 59 (61) | 43 (45) | 18 (19) |
| | Sofortiger Effekt der Akupunktur > 50% Schmerzreduktion (n = 96) | Langfristiger Effekt der Akupunktur > 50% Schmerzreduktion (n = 95) | |
| Ja n (%) | 24 (25) | 17 (18) | |
| Nein n (%) | 13 (14) | 35 (37) | |

n: Fallzahl / absolute Häufigkeit; (%): relative Häufigkeit; Patientenfragebogen siehe Appendix II

4.3 Reduktion der Schmerzintensität im Studienzeitraum

4.3.1 Soforteffekt der Akupunktur gemessen anhand der prozentualen Veränderung der momentanen Schmerzintensität

Im Vergleich zu vor der ersten Akupunktur (Tabelle 4) zeigte sich die momentane Schmerzintensität nach der ersten Akupunkturbehandlung mit einem Median von 30,0 (IQR: 30,0 - 50,0) Punkten auf der VRS (0 - 100) signifikant reduziert ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test; Abbildung 3). 37 Patienten (39%) erfuhren keine Verbesserung oder eine Steigerung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur. Im Durchschnitt erfuhren die Patienten eine Verbesserung ihrer momentanen

Schmerzen, erhoben mittels der VRS, um 21% nach der ersten Akupunktur (Tabelle 7). Bei 40% (n = 38) der Patienten wurde nach der ersten Akupunkturbehandlung eine um mindestens 30% und bei 27% (n = 25) der Patienten eine um mindestens 50% reduzierte momentane Schmerzintensität im Vergleich zum Ausgangswert erreicht. Diese Patienten werden im Folgenden als Akupunktur-Responder-30 beziehungsweise Akupunktur-Responder-50 bezeichnet.

4.3.2 Erfolg der multimodalen Therapie im MNS gemessen anhand der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität

Im Vergleich zum Morgen des ersten Therapietages (Tabelle 4) war nach der Teilnahme am MNS sowohl die maximale Schmerzintensität (Median (IQR) 70,0 (50,0 - 80,0)), die durchschnittliche Schmerzintensität (Median (IQR) 40,0 (26,3 - 50,0)) als auch die momentane Schmerzintensität (Median (IQR) 30,0 (10,0 - 50,0)) signifikant niedriger als zu Beginn der Behandlung ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test; Abbildung 3). Bei 27 (28%) Studienteilnehmern zeigte sich die durchschnittliche Schmerzintensität um mindestens 30% und bei 15 (16%) Patienten um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert reduziert. Die maximale Schmerzintensität reduzierte sich um 30% oder mehr bei 27 (28%) Patienten und um 50% oder mehr bei 16 (18%) Patienten. Im Durchschnitt erfuhren die Patienten nach Teilnahme am MNS eine Verbesserung ihrer durchschnittlichen, maximalen und momentanen Schmerzen um rund 17% beziehungsweise 12% und 33% (Tabelle 7). Keine Verbesserung der durchschnittlichen und maximalen Schmerzintensität wurde bei 43 (45%) beziehungsweise 42 (44%) der Patienten erreicht. Im Gegensatz dazu fiel der Anteil der Patienten, die am letzten Programmtag des MNS den gleichen oder einen höheren Wert für ihre momentane Schmerzintensität angegeben hatten als am ersten Programmtag, mit 30% (n = 27) geringer aus.

Tabelle 7: Prozentuale Änderung der Schmerzintensität im Studienzeitraum

| Messzeitpunkt | n | Median (IQR) |
|---|----|---------------------|
| Nach 1. Akupunktur am ersten Behandlungstag | 94 | -20,7 (-50,0 – 0,0) |
| VRS Δ MNS max [%] | 96 | -11,8 (-36,4 – 5,0) |
| Nach 4 Wochen MNS | 95 | -16,7 (-33,3 – 0,0) |
| VRS Δ MNS durchschn [%] | 91 | -33,3 (-66,7 – 0,0) |
| VRS Δ MNS mom [%] | | |

VRS Δ Aku [%]: prozentuale Änderung der momentanen Schmerzintensität, gemessen anhand der verbalen Rating-Skala (0 – 100), nach der ersten Akupunkturbehandlung am ersten Behandlungstag; VRS Δ MNS max/durchschn/mom [%]: prozentuale Änderung der maximalen / durchschnittlichen / momentanen Schmerzintensität, gemessen anhand der verbalen Rating-Skala (0 – 100), nach der Teilnahme am vierwöchigen MNS im Vergleich zum Ausgangswert; MNS: Münchner Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm (-Rücken); n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand

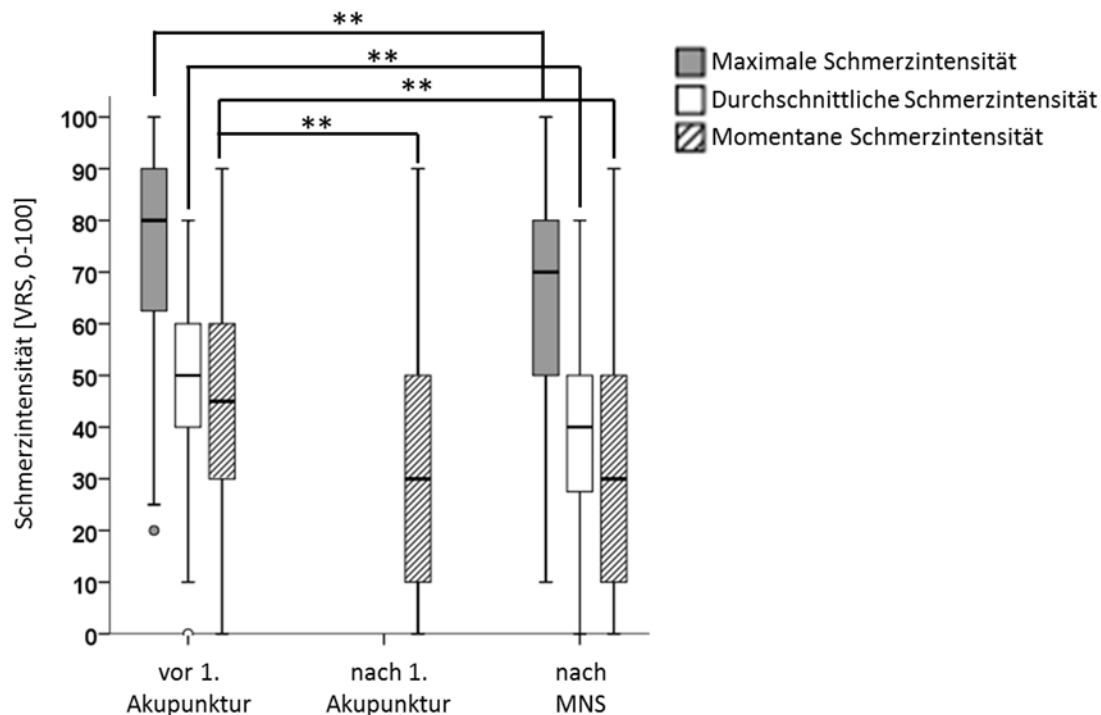


Abbildung 3: Schmerzintensität im Studienzeitraum

VRS: verbale Rating-Skala (0 – 100); MNS: Münchner Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm (-Rücken); **: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 0,1% gemäß des Wilcoxon-Tests; Die Boxen stellen den Interquartilsabstand mit Median dar. Die Whisker entsprechen jeweils dem 1,5-fachen Abstand zwischen dem entsprechenden Ende der Box und dem Median.

4.4 Deskriptive Beschreibung der VDT und der WUR in KA und SA vor der ersten Akupunktur

Zum Messzeitpunkt vor der ersten Akupunkturbehandlung fiel die Detektionsschwelle für Vibration (VDT) im SA signifikant niedriger aus als die VDT im KA ($p < 0,001$; Wilcoxon-Test). Im Gegensatz dazu zeigte sich die Wind-Up-Ratio (WUR) im KA ähnlich der WUR im SA (Tabelle 8). Für die folgende Prädiktoren-Analyse wurde eine Subgruppenbildung anhand des 33%-Perzentils für die VDT und des 66%-Perzentils für die WUR jeweils im KA und im SA vorgenommen. Gemäß der Studienhypothese konnte so das Drittel der Patienten identifiziert werden, welches die niedrigsten Werte für die VDT im KA und im SA beziehungsweise die höchsten Werte für die WUR im KA und im SA aufwies. Für die VDT im KA ergab sich so ein Cut-Off-Wert von 7,7/8 und für die VDT im SA ein Cut-Off-Wert von 4,3/8. Da sich die WUR zwischen SA und KA kaum unterschied, wurde für beide Messareale ein Cut-Off von 2,5 (VRS-ratio) gesetzt. Für beide sensorischen Schwellen zeigte sich eine schwache signifikante positive Korrelation zwischen dem KA und dem SA (VDT: Spearman-Rho = 0,206; $p = 0,039$; WUR: Spearman-Rho = 0,546; $p < 0,001$; Abbildung 4).

Tabelle 8: VDT und WUR vor der ersten Akupunktur am ersten Tag des MNS

| | | KA | SA | p-Wert |
|-------------------------------|---------------|-------------|-------------|----------|
| VDT (x/8) | n | 100 | 100 | |
| | Median | 8,0 | 5,4 | |
| | (IQR) | (7,0 - 8,0) | (4,0 - 6,6) | <0,001** |
| | 33%-Perzentil | 7,7 | 4,3 | |
| | 66%-Perzentil | 8,0 | 6,2 | |
| WUR (VRS- ratio) | n | 99 | 96 | |
| | Median | 1,9 | 2,0 | |
| | (IQR) | (1,3 - 3,0) | (1,5 - 3,1) | 0,260 |
| | 33%-Perzentil | 1,5 | 1,6 | |
| | 66%-Perzentil | 2,5 | 2,6 | |

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; MNS: Münchner Naturheilkundliches Schmerzintensivprogramm(-Rücken); n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; **: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 0,1% gemäß des Wilcoxon-Tests für den Vergleich zwischen KA und SA

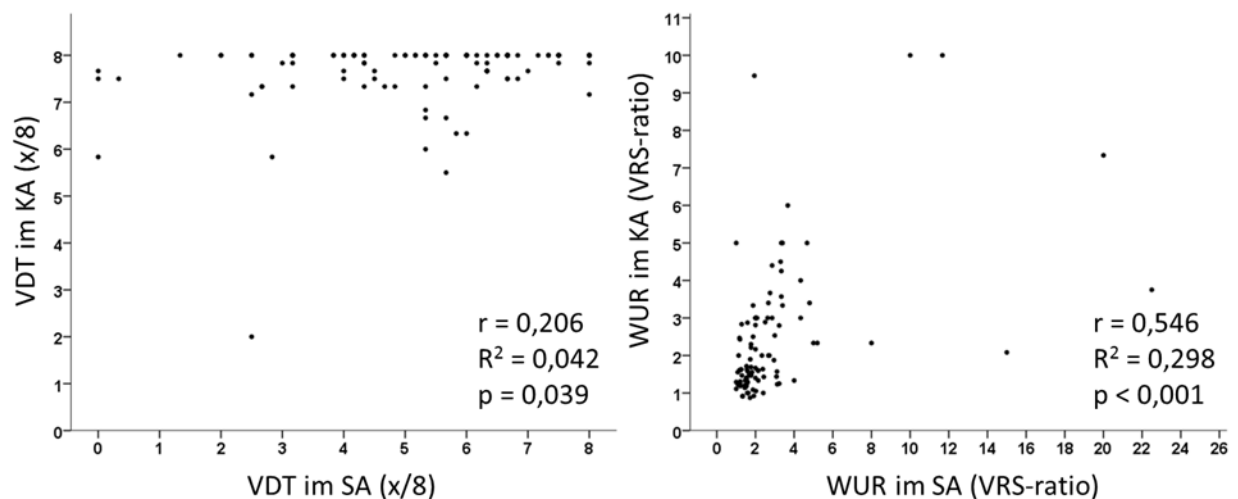


Abbildung 4: Korrelation zwischen der VDT und WUR im KA und im SA

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; R^2 : Bestimmtheitsmaß

Es waren keine Unterschiede hinsichtlich der VDT und WUR, weder im KA noch im SA, zwischen Frauen und Männern, Patienten mit oder ohne schmerzbedingter OP vor Therapiebeginn, unterschiedlich stark chronifizierten Schmerzpatienten, sowie Patienten, die Analgetika einnahmen, und solchen, die zur Schmerzkontrolle keine Medikamente erhielten, zu verzeichnen (Tabelle 9). Zudem zeigten sich die VDT und die WUR im KA und im SA in der Korrelationsanalyse unabhängig vom Alter und der Schmerzdauer (Tabelle 10).

Tabelle 9: Zusammenhang der VDT und WUR mit weiteren Patientencharakteristika

| Charakteristik | | VDT KA (x/8) | p-Wert | VDT SA (x/8) | p-Wert | WUR KA (VRS-ratio) | p-Wert | WUR SA (VRS-ratio) | p-Wert |
|------------------------|--------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| Frauen | n | 83 | M-W 0,828 | 83 | M-W 0,717 | 82 | M-W 0,562 | 80 | M-W 0,417 |
| | Median | 8,0 | | 5,5 | | 1,9 | | 2,0 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | | (4,2 - 6,7) | | (1,4 - 3,0) | | (1,5 - 3,1) | |
| Männer | n | 17 | M-W 0,124 | 17 | M-W 0,202 | 17 | M-W 0,340 | 15 | M-W 0,470 |
| | Median | 8,0 | | 5,3 | | 2,9 | | 2,1 | |
| | (IQR) | (7,3 - 8,0) | | (4,5 - 6,3) | | (1,5 - 3,9) | | (1,5 - 3,3) | |
| OP ja | n | 30 | M-W 0,124 | 30 | M-W 0,202 | 29 | M-W 0,340 | 29 | M-W 0,470 |
| | Median | 7,8 | | 5,3 | | 2,3 | | 2,1 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | | (3,2 - 6,3) | | (1,4 - 3,9) | | (1,5 - 3,2) | |
| OP nein | n | 70 | K-W 0,912 | 70 | K-W 0,509 | 70 | K-W 0,889 | 67 | K-W 0,111 |
| | Median | 8,0 | | 5,6 | | 1,7 | | 1,9 | |
| | (IQR) | (7,7 - 8,0) | | (4,2 - 6,7) | | (1,3 - 3,0) | | (1,5 - 3,1) | |
| Chron 1 | n | 7 | K-W 0,912 | 7 | K-W 0,509 | 7 | K-W 0,889 | 7 | K-W 0,111 |
| | Median | 8,0 | | 4,8 | | 2,0 | | 1,9 | |
| | (IQR) | (5,8 - 8,0) | | (1,3 - 6,0) | | (1,6 - 2,9) | | (1,4 - 2,5) | |
| Chron 2 | n | 38 | K-W 0,912 | 38 | K-W 0,509 | 37 | K-W 0,889 | 35 | K-W 0,111 |
| | Median | 8,0 | | 5,3 | | 2,0 | | 1,8 | |
| | (IQR) | (7,3 - 8,0) | | (4,0 - 6,5) | | (1,5 - 3,0) | | (1,3 - 3,0) | |
| Chron 3 | n | 55 | M-W 0,143 | 55 | M-W 0,170 | 55 | M-W 0,366 | 54 | M-W 0,499 |
| | Median | 8,0 | | 5,7 | | 1,7 | | 2,1 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | | (4,3 - 6,7) | | (1,3 - 3,3) | | (1,5 - 3,3) | |
| Analgetika ja | n | 85 | M-W 0,143 | 85 | M-W 0,170 | 84 | M-W 0,366 | 81 | M-W 0,499 |
| | Median | 8,0 | | 5,3 | | 1,9 | | 2,0 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | | (3,9 - 6,5) | | (1,3 - 3,3) | | (1,5 - 3,3) | |
| Analgetika nein | n | 15 | M-W 0,143 | 15 | M-W 0,170 | 15 | M-W 0,366 | 15 | M-W 0,499 |
| | Median | 8,0 | | 5,7 | | 1,6 | | 1,9 | |
| | (IQR) | (7,8 - 8,0) | | (4,8 - 7,3) | | (1,3 - 2,8) | | (1,4 - 2,5) | |

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; K-W: Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der VDT und WUR zwischen drei Subgruppen; M-W: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der VDT und WUR zwischen zwei Subgruppen

Tabelle 10: Korrelation von VDT und WUR im KA und im SA mit dem Alter und der Schmerzdauer

| | | VDT KA (x/8) | VDT SA (x/8) | WUR KA (VRS-ratio) | WUR SA (VRS-ratio) |
|-------------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Alter [a] | r | -0,026 | 0,071 | -0,124 | 0,036 |
| | p-Wert | 0,796 | 0,483 | 0,220 | 0,731 |
| | n | 100 | 100 | 99 | 96 |
| Schmerzdauer [m] | r | -0,012 | -0,111 | 0,003 | 0,028 |
| | p-Wert | 0,906 | 0,273 | 0,980 | 0,788 |
| | n | 100 | 100 | 99 | 96 |

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; a: Jahre; m: Monate; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; n: Fallzahl;

4.5 VDT und WUR als Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur

4.5.1 Assoziation der VDT und WUR mit dem im Patientenfragebogen bewerteten Ansprechen auf Akupunktur (primärer Studienendpunkt)

4.5.1.1 Vergleich der VDT und WUR zwischen Subgruppen gemäß der Antworten im Patientenfragebogen

Unterschiede in der WUR und in der VDT zwischen Patientensubgruppen, die anhand der Antworten im Patientenfragebogen gebildet wurden, sind in Tabelle 11 dargestellt. Patienten, die gemäß des Fragebogens eine sofortige Schmerzlinderung durch die Akupunktur (Hauptzielparameter) erfahren hatten (n = 36), wiesen eine höhere mediane WUR im KA zu Behandlungsbeginn auf als Patienten (n = 59), die angaben, keinen Soforteffekt erfahren zu haben (Median (IQR) 2,4 (1,5 - 3,6) vs 1,6 (1,3 - 2,8); p = 0,050; Mann-Whitney-U-Test). Auch der Subgruppenvergleich hinsichtlich eines als besonders ausgeprägt empfundenen Soforteffekts (Schmerzreduktion > 50%, n = 23) fiel bezüglich der WUR im KA signifikant aus (Median (IQR) 2,5 (1,6 - 4,4) vs 1,6 (1,3 - 2,9); p = 0,029; Mann-Whitney-U-Test). Patienten, die eine solch ausgeprägte, sofortige Schmerzlinderung durch die Akupunktur erfahren hatten, zeigten gegenüber Studienteilnehmern, die gar keine oder keine derart deutliche Schmerzlinderung erfahren hatten, auch einen Trend hin zu einer höheren WUR im SA (Median (IQR) 2,8 (1,6 - 3,4) vs 1,9 (1,5 - 2,7); p = 0,085; Mann-Whitney-U-Test). Hinsichtlich der VDT im KA und im SA fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten, die einen Soforteffekt der Akupunktur erfahren hatten, und solchen, die dies verneinten. Patienten, die der Akupunktur einen Beitrag zur langfristigen Schmerzlinderung während des gesamten Studienzeitraums zuschrieben (Nebenzielparameter), unterschieden sich hinsichtlich beider sensorischer Schwellen nicht von Patienten, die der Akupunktur keinen Beitrag zu einer langfristigen Schmerzlinderung beimaßen. Keine Unterschiede hinsichtlich der VDT und der WUR im KA und im SA fanden sich außerdem zwischen Patienten, die gemäß ihrer Angaben im Patientenfragebogen eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens durch die Akupunktur (Nebenzielparameter) erfahren hatten, und Patienten, die dies verneinten.

Tabelle 11: Vergleich der VDT und WUR im KA und im SA zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen

| | | Sofortiger Effekt | | p-Wert | Sofortiger Effekt > 50% | | p-Wert |
|-------------------------|--------|---------------------------|-------------|--------|----------------------------|-------------|--------|
| | | Ja | Nein | | Ja | Nein | |
| VDT KA (x/8) | n | 37 | 59 | 0,452 | 24 | 72 | 0,345 |
| | Median | 8,0 | 8,0 | | 8,0 | 8,0 | |
| | (IQR) | (7,6 - 8,0) | (7,5 - 8,0) | | (7,7 - 8,0) | (7,5 - 8,0) | |
| VDT SA (x/8) | n | 37 | 59 | 0,265 | 24 | 72 | 0,367 |
| | Median | 5,7 | 5,3 | | 5,7 | 5,3 | |
| | (IQR) | (4,6 - 6,7) | (4,0 - 6,5) | | (4,4 - 7,0) | (4,2 - 6,5) | |
| WUR KA (VRS-ratio) | n | 36 | 59 | 0,050* | 23 | 72 | 0,029* |
| | Median | 2,4 | 1,6 | | 2,5 | 1,6 | |
| | (IQR) | (1,5 - 3,6) | (1,3 - 2,8) | | (1,6 - 4,4) | (1,3 - 2,9) | |
| WUR SA (VRS-ratio) | n | 36 | 56 | 0,130 | 23 | 69 | 0,085 |
| | Median | 2,3 | 1,9 | | 2,8 | 1,9 | |
| | (IQR) | (1,6 - 3,3) | (1,5 - 2,6) | | (1,6 - 3,4) | (1,5 - 2,7) | |
| | | Langfristiger Effekt | | p-Wert | Langfristiger Effekt > 50% | | p-Wert |
| | | Ja | Nein | | Ja | Nein | |
| VDT KA (x/8) | n | 52 | 43 | 0,373 | 17 | 78 | 0,953 |
| | Median | 8,0 | 8,0 | | 8,0 | 8,0 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | (7,7 - 8,0) | | (7,4 - 8,0) | (7,5 - 8,0) | |
| VDT SA (x/8) | n | 52 | 43 | 0,381 | 17 | 78 | 0,319 |
| | Median | 5,5 | 5,7 | | 4,7 | 5,7 | |
| | (IQR) | (4,0 - 6,6) | (4,5 - 6,7) | | (4,0 - 6,3) | (4,3 - 6,7) | |
| WUR KA (VRS-ratio) | n | 51 | 43 | 0,381 | 16 | 78 | 0,856 |
| | Median | 1,7 | 2,0 | | 1,7 | 1,9 | |
| | (IQR) | (1,3 - 3,0) | (1,3 - 2,8) | | (1,6 - 3,0) | (1,3 - 3,0) | |
| WUR SA (VRS-ratio) | n | 50 | 42 | 0,931 | 17 | 75 | 0,629 |
| | Median | 2,0 | 2,0 | | 2,0 | 2,0 | |
| | (IQR) | (1,5 - 2,8) | (1,4 - 3,2) | | (1,5 - 2,7) | (1,5 - 3,1) | |
| | | Verbesserung Wohlbefinden | | p-Wert | | | |
| | | Ja | Nein | | | | |
| VDT KA (x/8) | n | 75 | 18 | 0,901 | | | |
| | Median | 8,0 | 8,0 | | | | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | (7,6 - 8,0) | | | | |
| VDT SA (x/8) | n | 75 | 18 | 0,942 | | | |
| | Median | 5,7 | 5,3 | | | | |
| | (IQR) | (4,2 - 6,7) | (4,0 - 6,6) | | | | |
| WUR KA (VRS - ratio) | n | 74 | 18 | 0,598 | | | |
| | Median | 1,7 | 2,2 | | | | |
| | (IQR) | (1,3 - 3,0) | (1,4 - 3,1) | | | | |
| WUR SA (VRS-ratio) | n | 71 | 18 | 0,314 | | | |
| | Median | 2,0 | 2,3 | | | | |
| | (IQR) | (1,5 - 3,0) | (1,5 - 3,4) | | | | |

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Mann-Whitney-U-Tests

4.5.1.2 Verteilung der Patienten mit der höchsten WUR und niedrigsten VDT zwischen den gemäß der Antworten im Patientenfragebogen gebildeten Subgruppen

Das jeweils für das KA und das SA in Kapitel 4.4. berechnete 33%-Perzentil für die VDT und das 66%-Perzentil für die WUR wurden für eine kategoriale Analyse des Zusammenhangs mit den Antworten im Patientenfragebogen herangezogen (Tabelle 12). Auch diese Analyse bestätigte den Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur und der WUR im KA und im SA. Patienten mit einer WUR im KA von über 2,5 (VRS-ratio) gaben im Patientenfragebogen häufiger (53%; 17 von 32) an, einen schmerzlindernden Soforteffekt der Akupunktur erfahren zu haben, als Patienten, die eine Schmerzlinderung direkt nach Akupunktur verneinten (30%; 19 von 63; $p = 0,043$; Fisher-Test). Auch eine ausgeprägte Schmerzreduktion von über 50% direkt nach Akupunktur wurde häufiger (38%; 12 von 32) von Patienten mit einer hohen WUR ($> 2,5$ VRS-ratio) als von den übrigen Patienten beschrieben (17%; 11 von 63; $p = 0,043$; Fisher-Test). Lag die WUR im SA über 2,5 (VRS-ratio), war die Frage nach einer über 50%-igen Schmerzreduktion direkt nach Akupunktur ebenso häufiger (41% 13 von 32) positiv beantwortet worden als von den übrigen zwei Drittel der Patienten (17%; 10 von 60; $p = 0,021$; Fisher-Test). Weitere Assoziationen zwischen einer niedrigen VDT ($< 7,7/8$) sowie einer hohen WUR ($> 2,5$ VRS-ratio) im KA oder im SA und der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen fanden sich nicht.

Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit niedriger VDT und hoher WUR hinsichtlich der Bewertung der analgetischen Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen

| | | VDT KA (x/8) | | p- Wert | VDT SA (x/8) | | p- Wert | WUR KA (VRS-ratio) | | p- Wert | WUR SA (VRS-ratio) | | p- Wert |
|--|------|-----------------|---------|------------|-----------------|---------|------------|-----------------------|---------|------------|-----------------------|---------|------------|
| | | $\leq 7,7$ | $> 7,7$ | | $\leq 4,3$ | $> 4,3$ | | $\leq 2,5$ | $> 2,5$ | | $\leq 2,5$ | $> 2,5$ | |
| Sofortiger Effekt | Ja | 13 | 24 | 1,000 | 8 | 29 | 0,120 | 19 | 17 | 0,043* | 19 | 17 | 0,072 |
| | Nein | 21 | 38 | | 22 | 37 | | 44 | 15 | | 41 | 15 | |
| Sofortiger Effekt > 50% | Ja | 7 | 17 | 0,623 | 6 | 18 | 0,612 | 11 | 12 | 0,043* | 10 | 13 | 0,021* |
| | Nein | 27 | 45 | | 24 | 48 | | 52 | 20 | | 50 | 19 | |
| Langfristiger Effekt | Ja | 20 | 32 | 0,517 | 20 | 32 | 0,127 | 32 | 19 | 0,518 | 35 | 15 | 0,380 |
| | Nein | 13 | 30 | | 10 | 33 | | 30 | 13 | | 24 | 17 | |
| Langfristiger Effekt > 50% | Ja | 6 | 11 | 1,000 | 8 | 9 | 0,155 | 10 | 6 | 0,777 | 12 | 5 | 0,780 |
| | Nein | 27 | 51 | | 22 | 56 | | 52 | 26 | | 48 | 27 | |
| Verbesserung Wohlbefinden | Ja | 26 | 49 | 1,000 | 23 | 52 | 1,000 | 48 | 26 | 0,782 | 47 | 24 | 0,783 |
| | Nein | 6 | 12 | | 5 | 13 | | 13 | 5 | | 11 | 7 | |

VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; IQR: Interquartilsabstand; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Fisher-Tests

4.5.2 Assoziation der VDT und WUR mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur (sekundärer Zielparameter)

4.5.2.1 Korrelation der VDT und WUR mit der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität

Als weiterer Nebenzielparameter wurde die prozentuale Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur am ersten Tag des MNS auf eine Assoziation mit der VDT und der WUR im SA und KA untersucht. Es fand sich keine Korrelation (nach Spearman); weder mit der VDT noch mit der WUR im KA oder im SA (Tabelle 13). Es zeigten sich auch keine Unterschiede in der medianen VDT oder der medianen WUR im KA oder im SA zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 und den entsprechend definierten Non-Respondern (Tabelle 14).

Tabelle 13: Korrelation der VDT und WUR im KA und im SA mit der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur

| | VDT KA (x/8) ~ VRS Δ Aku [%] | VDT SA (x/8) ~ VRS Δ Aku [%] | WUR KA (VRS-ratio) ~ VRS Δ Aku [%] | WUR SA (VRS-ratio) ~ VRS Δ Aku [%] |
|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| r | 0,127 | -0,133 | -0,148 | -0,041 |
| p-Wert | 0,221 | 0,203 | 0,158 | 0,704 |
| n | 94 | 94 | 93 | 90 |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0-100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; n: Fallzahl

Tabelle 14: Vergleich der VDT und WUR zwischen Akupunktur-Respondern-30 oder -50 gegenüber Non-Respondern

| | | VRS Δ Aku [%] | | p-Wert | VRS Δ Aku [%] | | p-Wert |
|-----------------------|--------|---------------|-------------|--------|---------------|-------------|--------|
| | | ≥ 30% | < 30% | | ≥ 50% | < 50% | |
| VDT KA (x/8) | n | 38 | 56 | 0,346 | 25 | 69 | 0,610 |
| | Median | 7,8 | 8,0 | | 7,8 | 8,0 | |
| | (IQR) | (7,5 - 8,0) | (7,5 - 8,0) | | (7,5 - 8,0) | (7,5 - 8,0) | |
| VDT SA (x/8) | n | 38 | 56 | 0,135 | 25 | 69 | 0,353 |
| | Median | 5,9 | 5,3 | | 5,7 | 5,3 | |
| | (IQR) | (4,3 - 6,7) | (3,9 - 6,3) | | (4,3 - 6,7) | (4,0 - 6,4) | |
| WUR KA (VRS-ratio) | n | 38 | 55 | 0,189 | 25 | 68 | 0,553 |
| | Median | 2,4 | 1,7 | | 2,3 | 1,7 | |
| | (IQR) | (1,4 - 3,4) | (1,3 - 2,8) | | (1,4 - 3,4) | (1,3 - 3,0) | |
| WUR SA (VRS-ratio) | n | 37 | 53 | 0,124 | 25 | 65 | 0,479 |
| | Median | 2,0 | 1,8 | | 2,0 | 1,9 | |
| | (IQR) | (1,6 - 4,0) | (1,5 - 3,0) | | (1,6 - 3,2) | (1,5 - 3,1) | |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0-100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; Inferenzstatistik mittels Mann-Whitney-U-Tests

4.5.2.2 Vergleich der Patienten mit der höchsten WUR und niedrigsten VDT hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität

Ein Vergleich der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität, gemessen anhand der VRS, zwischen Patientengruppen, die gemäß des 33%-Perzentils der VDT und des 66%-Perzentils der WUR gebildet worden waren, bestätigte den Zusammenhang zwischen einer erhöhten WUR im KA und dem Ansprechen auf Akupunktur. Eine signifikant stärkere prozentuale Reduktion der momentanen Schmerzintensität (Median (IQR) -33,3 (-72,9 - 0,0)) fand sich in der Gruppe der Patienten mit einer WUR über 2,5 (VRS-ratio) im KA im Vergleich zu Patienten mit einer WUR unter 2,5 (VRS-ratio) im KA (Median (IQR) -14,3 (-42,2 - 0,0); $p = 0,026$; Mann-Whitney-U-Test). Hingegen unterschieden sich die Patientensubgruppen, die anhand der WUR im SA ($p = 0,801$) beziehungsweise der VDT im KA ($p = 0,123$) oder im SA ($p = 0,124$) gebildet wurden nicht signifikant hinsichtlich der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität (Abbildung 5).

Eine 30%-ige Reduktion der Schmerzintensität konnte bei 56% (18 von 32) der Patienten mit einer WUR über 2,5 (VRS-ratio) erreicht werden, während dies bei Patienten mit einer WUR im KA unter 2,5 (VRS-ratio) lediglich bei 33% (20 von 61) der Fall war ($p = 0,045$; Fisher-Test). Die Ausprägung Akupunktur-Responder-30 war in den Kategorien, die gemäß der WUR im SA beziehungsweise der VDT im SA oder im KA gebildet worden waren, nicht unterschiedlich häufig. Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang der VDT oder der WUR im KA oder im SA und der Ausprägung Akupunktur-Responder-50. Allerdings war der Anteil der Akupunktur-Responder-50 in der Patientengruppe mit einer WUR über 2,5 (VRS-ratio) im KA mit 34% (11 von 32) höher als unter den übrigen zwei Drittel der Patienten (23%; 14 von 61). Dieser Unterschied ließ sich inferenzstatistisch allerdings nicht darstellen ($p = 0,325$; Fisher-Test), da der Gesamtanteil der Akupunktur-Responder-50 nur 26% (25 von 94) der Studienpopulation ausmachte. (Tabelle 15)

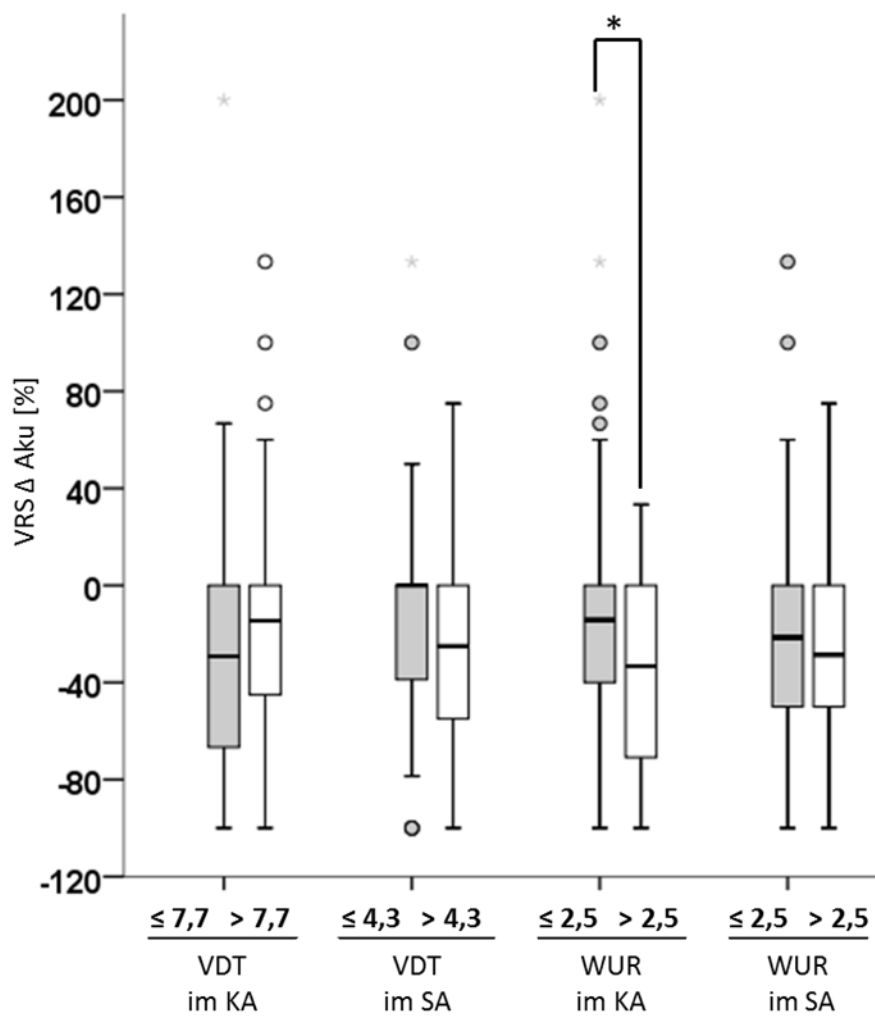


Abbildung 5: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur zwischen Patienten mit niedriger und hoher VDT sowie niedriger und hoher WUR

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0-100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Mann-Whitney-U-Tests

Tabelle 15: Vergleich der Patienten mit niedriger und hoher VDT beziehungsweise niedriger und hoher WUR hinsichtlich der Ausprägung Akupunktur-Responder-30 und -50

| | | VDT KA (x/8) | | p- Wert | VDT SA (x/8) | | p- Wert | WUR KA (VRS-ratio) | | p- Wert | WUR SA (VRS-ratio) | | p- Wert |
|---------------|-------|-----------------|-------|------------|-----------------|-------|------------|-----------------------|-------|------------|-----------------------|-------|------------|
| | | ≤ 7,7 | > 7,7 | | ≤ 4,3 | > 4,3 | | ≤ 2,5 | > 2,5 | | ≤ 2,5 | > 2,5 | |
| VRS Δ Aku [%] | ≥ 30% | 17 | 21 | 0,191 | 10 | 28 | 0,275 | 20 | 18 | 0,045* | 21 | 16 | 0,374 |
| | < 30% | 17 | 49 | | 21 | 35 | | 41 | 14 | | 36 | 17 | |
| VRS Δ Aku [%] | ≥ 50% | 10 | 15 | 0,637 | 7 | 18 | 0,625 | 14 | 11 | 0,325 | 16 | 9 | 1,000 |
| | < 50% | 24 | 45 | | 24 | 45 | | 47 | 21 | | 41 | 24 | |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; VDT: Detektionsschwelle für Vibration; x/8: erreichter Wert auf der 8-stufigen Skala der Rydel-Seiffer-Stimmgabel; WUR: Wind-Up-Ratio; VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Fisher-Tests

4.6 Explorative Analyse der Zusammenhänge von Patientencharakteristika und dem Ansprechen auf Akupunktur zur Identifikation möglicher Confounder

4.6.1 Assoziation der Patientencharakteristika und der Bewertung des Akupunktureffekts anhand des Patientenfragebogens

Patienten mit Chronifizierungsgrad 1 nach Gerbershagen gaben signifikant weniger häufig an, eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens durch die Akupunktur erfahren zu haben, als Patienten mit Chronifizierungsgrad 2 ($p = 0,031$; Fisher-Test) oder 3 ($p = 0,036$; Fisher-Test). Patienten, die keine Analgetika einnahmen, gaben alle im Patientenfragebogen an, niemals nach einer Akupunkturbehandlung eine Schmerzreduktion von über 50% erfahren zu haben (Tabelle 16). Außerdem fand sich ein signifikant ($p = 0,010$; Mann-Whitney-U-Test) höheres Alter der Patienten, die nach eigener Einschätzung einen Soforteffekt der Akupunktur einhergehend mit einer über 50%-igen Schmerzreduktion erfahren hatten (Median (IQR) 54,5 (47,3 - 60,3) vs 49,5 (41,3 - 52,0); Abbildung 6). Keine Unterschiede hinsichtlich der Antworten im Patientenfragebogen fanden sich zwischen Männern und Frauen sowie zwischen Patienten mit und ohne Schmerz bedingter Operation vor Teilnahme am MNS. Auch die Schmerzdauer war in den Subgruppen, die anhand der Antworten im Patientenfragebogen gebildet wurden, nicht unterschiedlich (Tabelle 17).

Tabelle 16: Vergleich kategorialer Patientencharakteristika zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen

| | | Geschlecht | | p-Wert | Chron | | | p-Wert | OP | | p-Wert | Analgetika | | p-Wert |
|----------------------------|------|------------|----|--------|-------|----|----|-----------------------|----|------|--------|------------|------|--------|
| | | F | M | | 1 | 2 | 3 | | ja | nein | | ja | nein | |
| Sofortiger Effekt | Ja | 32 | 5 | 0,584 | 2 | 12 | 23 | > 0,1 ¹⁾ | 12 | 25 | 0,820 | 33 | 4 | 0,393 |
| | Nein | 47 | 12 | | 5 | 23 | 31 | | 17 | 42 | | 48 | 11 | |
| Sofortiger Effekt > 50% | Ja | 23 | 1 | 0,062 | 1 | 10 | 12 | > 0,1 ¹⁾ | 8 | 16 | 0,798 | 24 | 0 | 0,019* |
| | Nein | 56 | 16 | | 6 | 25 | 41 | | 21 | 51 | | 57 | 15 | |
| Langfristiger Effekt | Ja | 42 | 10 | 0,792 | 4 | 15 | 33 | > 0,1 ¹⁾ | 15 | 37 | 0,823 | 44 | 8 | 1,000 |
| | Nein | 36 | 7 | | 3 | 19 | 21 | | 14 | 29 | | 36 | 7 | |
| Langfristiger Effekt > 50% | Ja | 15 | 2 | 0,729 | 2 | 3 | 12 | > 0,1 ¹⁾ | 4 | 13 | 0,573 | 14 | 3 | 0,728 |
| | Nein | 63 | 15 | | 5 | 31 | 42 | | 25 | 53 | | 66 | 12 | |
| Verbesserung Wohlbefinden | Ja | 36 | 12 | 0,308 | 3 | 29 | 43 | 0,031 ^{1:2*} | 22 | 53 | 0,778 | 65 | 10 | 0,158 |
| | Nein | 13 | 5 | | 4 | 5 | 9 | 0,036 ^{1:3*} | 6 | 12 | | 13 | 5 | |

F: Frauen; M: Männer; OP: schmerzbedingte Operation in der Vergangenheit; Chron: Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen;

*: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Fisher-Tests; > 0,1¹⁾: p-Wert ist größer 0,1 für alle Vergleiche zwischen den verschiedenen Kategorien gemäß des Fisher-Tests

Tabelle 17: Vergleich der Schmerzdauer zwischen Subgruppen gemäß der Bewertung der Akupunkturwirkung im Patientenfragebogen

| | | Sofortiger Effekt | | p-Wert | Sofortiger Effekt > 50% | | p-Wert |
|------------------|--------|---------------------------|----------------|--------|----------------------------|----------------|--------|
| | | Ja | Nein | | Ja | Nein | |
| Schmerzdauer [m] | n | 37 | 59 | 0,372 | 24 | 72 | 0,889 |
| | Median | 85,0 | 49,0 | | 65,0 | 65,5 | |
| | (IQR) | (20,5 - 217,0) | (21,0 - 166,0) | | (17,3 - 218,5) | (21,0 - 181,8) | |
| | | Langfristiger Effekt | | | Langfristiger Effekt > 50% | | |
| | | Ja | Nein | | Ja | Nein | |
| Schmerzdauer [m] | n | 52 | 43 | 0,267 | 17 | 78 | 0,344 |
| | Median | 87,0 | 49,0 | | 123,0 | 62,5 | |
| | (IQR) | (18,0 - 228,5) | (21,0 - 166,0) | | (15,0 - 272,0) | (20,5 - 172,8) | |
| | | Verbesserung Wohlbefinden | | | | | |
| | | Ja | Nein | | | | |
| Schmerzdauer [m] | n | 72 | 18 | 0,911 | | | |
| | Median | 65,5 | 18,8 | | | | |
| | (IQR) | (21,0 - 181,8) | (58,5 - 201,8) | | | | |

m: Monate; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; Inferenzstatistik gemäß des Mann-Whitney-U-Tests

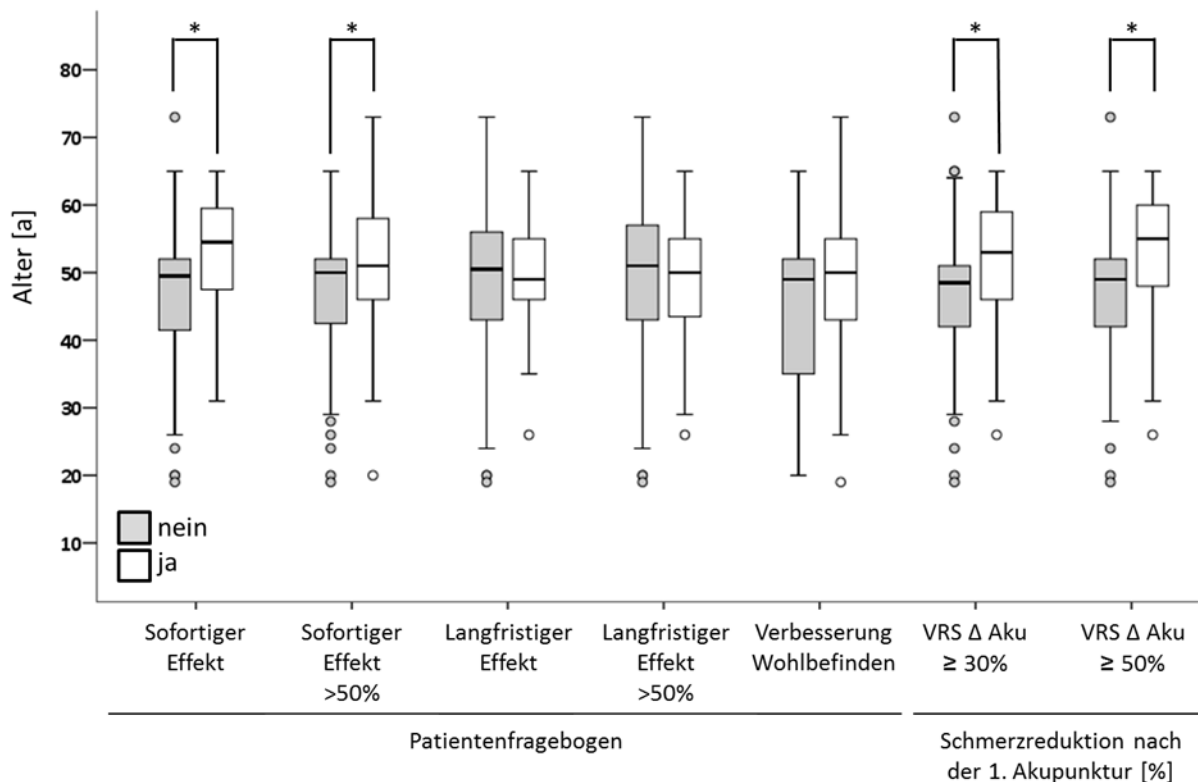


Abbildung 6: Zusammenhang des Ansprechens auf Akupunktur mit dem Alter

VRS Δ Aku ≥ 30% / 50%: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung über 30% beziehungsweise über 50%; a: Jahre; *: statistisch signifikant auf einem α -Niveau von 5% gemäß des Mann-Whitney-U-Tests

4.6.2 Zusammenhang von Patientencharakteristika mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach Akupunktur

Die gemäß der Patientencharakteristika Geschlecht, vorangegangene Schmerz bedingte Operation, Einnahme von Analgetika und Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen gebildeten Subgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunkturbehandlung (Tabelle 18). Es fand sich eine schwach negative Korrelation mit dem Alter und der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur (Spearman-Rho = -0,255; $p = 0,013$; Korrelation nach Spearman; Abbildung 7). Insofern hatten die Patienten mit steigendem Alter eine leicht stärkere Reduktion der Schmerzintensität erfahren. Eine Korrelation mit der Schmerzdauer bestand nicht (Spearman-Rho = 0,160; $p = 0,124$).

Tabelle 18: Vergleich der prozentualen Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur zwischen Patientensubgruppen mit verschiedenen Charakteristika

| | Frauen | | | Männer | | | | p-Wert |
|---------|---------------|--------|-----------------|-----------------|--------|----------------|---------|--------|
| VRS Δ | n | Median | (IQR) | n | Median | (IQR) | | M-W |
| Aku [%] | 80 | -25,0 | (-57,5 – 0,0) | 14 | 0,0 | (-27,1 – 0,0) | | 0,111 |
| | OP ja | | | OP nein | | | | p-Wert |
| VRS Δ | n | Median | (IQR) | n | Median | (IQR) | | M-W |
| Aku [%] | 27 | -16,7 | (-75,0 – 0,0) | 67 | -22,2 | (-50,0 – 0,0) | | 0,970 |
| | Analgetika ja | | | Analgetika nein | | | | p-Wert |
| VRS Δ | n | Median | (IQR) | n | Median | (IQR) | | M-W |
| Aku [%] | 82 | -25,0 | (-52,5 – 0,0) | 12 | 0,0 | (-24,3 – 25,0) | | 0,075 |
| | Chron1 | | | Chron 2 | | | Chron 3 | p-Wert |
| VRS Δ | n | Median | (IQR) | n | Median | (IQR) | n | K-W |
| Aku [%] | 5 | 0,0 | (-12,5 – 166,7) | 34 | -23,6 | (-38,1 – 0,0) | 5 | 0,092 |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; OP: schmerzbedingte Operation vor Teilnahme am MNS; Chron: Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; K-W: Kruskal-Wallis-Test; M-W: Mann-Whitney-U-Test

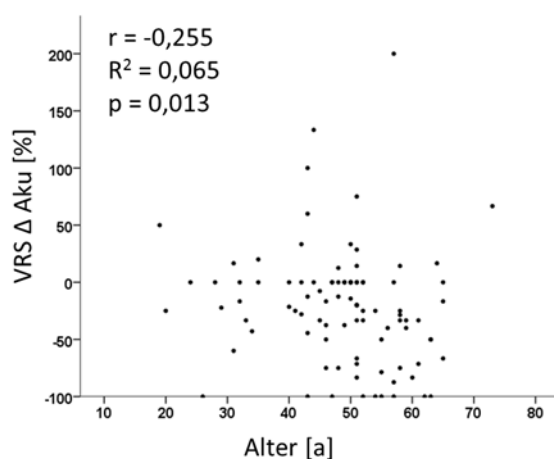


Abbildung 7: Korrelation des Alters mit der prozentualen Veränderung der Schmerzintensität (VRS Δ Aku) nach der ersten Akupunktur

VRS Δ Aku [%]: prozentuale Änderung der Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur; a: Jahre r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; R²: Bestimmtheitsmaß

Es zeigte sich ein signifikant höheres Alter der Akupunktur-Responder-30 ($p = 0,005$; Mann-Whitney-U-Test) und -50 ($p = 0,006$; Mann-Whitney-U-Test) gegenüber den Non-Respondergruppen (Abbildung 6). Akupunktur-Responder mit einer über 30%-igen Schmerzreduktion wiesen ein medianes Alter von 53,0 (IQR: 46,0 - 59,0) Jahren und Akupunktur-Responder mit einer über 50%-igen Schmerzreduktion ein medianes Alter von 55,0 (IQR: 47,5 - 60,5) Jahren auf, während die entsprechende Non-Respondergruppen ein medianes Alter von 48,50 (IQR: 42,0 - 51,0) und respektive 49,0 (IQR: 42,0 - 52,0) Jahren aufwiesen. Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des Geschlechts, des Chronifizierungsgrades, schmerzbedingter Operationen sowie, ob Analgetika eingenommen wurden oder nicht (Fisher-Test; Tabelle 19). Auch die Schmerzdauer war zwischen den Akupunktur-Respondern-30 und -50 und den entsprechend definierten Non-Respondern nicht unterschiedlich (Tabelle 20).

Tabelle 19: Vergleich der Patientencharakteristika von Akupunktur-Respondern-30 beziehungsweise -50 und Non-Respondern

| | | Geschlecht | | p-Wert | Chron | | | p-Wert | OP | | p-Wert | Analgetika | | p-Wert |
|--------------|-------------|------------|----|--------|-------|----|----|--------------|----|------|--------|------------|------|--------|
| | | F | M | | 1 | 2 | 3 | | ja | nein | | ja | nein | |
| VRS Δ | $\geq 30\%$ | 35 | 3 | 1,47 | 0 | 14 | 24 | $> 0,1^{ij}$ | 10 | 28 | 0,817 | 36 | 2 | 0,114 |
| Aku [%] | $< 30\%$ | 45 | 11 | | 5 | 20 | 31 | | 17 | 39 | | 46 | 10 | |
| VRS Δ | $\geq 50\%$ | 24 | 1 | 1,03 | 0 | 7 | 18 | $> 0,1^{ij}$ | 8 | 17 | 0,797 | 24 | 1 | 0,172 |
| Aku [%] | $< 50\%$ | 56 | 13 | | 5 | 27 | 37 | | 19 | 50 | | 58 | 11 | |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; F: Frauen; M: Männer; OP: schmerzbedingte Operation in der Vergangenheit; Chron: Chronifizierungsgrad nach Gerbershagen; Inferenzstatistik anhand des Fisher-Test; $> 0,1^{ij}$: p-Wert ist größer 0,1 für alle Vergleiche zwischen den Kategorien

Tabelle 20: Vergleich der Schmerzdauer von Akupunktur-Respondern-30 beziehungsweise -50 und Non-Respondern

| | | VRS Δ Aku [%] | | p-Wert | VRS Δ Aku [%] | | p-Wert |
|--------------|--------|----------------------|----------------|--------|----------------------|----------------|--------|
| | | $\geq 30\%$ | $< 30\%$ | | $\geq 50\%$ | $< 50\%$ | |
| Schmerzdauer | n | 38 | 56 | 0,119 | 25 | 69 | 0,176 |
| | Median | 47,5 | 116,0 | | 53,0 | 82,0 | |
| | (IQR) | (15,8 - 166,0) | (25,8 - 218,5) | | (14,0 - 144,5) | (24,0 - 218,0) | |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; n: Fallzahl; IQR: Interquartilsabstand; Inferenzstatistik anhand des Mann-Whitney-U-Test

4.7 Evaluation des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur und den sensorischen Parametern VDT und WUR anhand binärer logistischer Regression

Im logistischen Regressionsmodell erfolgte eine Analyse des Zusammenhangs des Ansprechens auf Akupunktur und den Prädiktoren, der VDT und der WUR im KA und im SA, jeweils adjustiert für die in Kapitel 4.6 dargestellten Patientencharakteristika. Hierbei wurden die VDT und die WUR im KA und im SA als Prädiktoren in der zuvor beschriebenen, kategorisierten Form untersucht. Die Referenzkategorien der jeweiligen Analysen waren eine VDT im KA kleiner als 7,7/8, eine VDT im SA kleiner als 4,3/8 sowie eine WUR im KA oder im SA jeweils kleiner als 2,5 (VRS-ratio). Die mittels Rückwärtsselektion identifizierten, finalen Modelle (Modell 1 – 4) sind in Tabelle 21 den nicht adjustierten Modellen (Modell 0.1 – 0.4) gegenübergestellt. Die in Kapitel 4.5 aufgezeigten

Zusammenhänge zwischen einer hohen WUR (> 2,5 VRS-ratio) im KA und SA mit einem gesteigerten Ansprechen auf Akupunktur bestätigten sich. Hinweise auf einen Einfluss der VDT im KA oder im SA auf die Schmerzlinderung durch Akupunktur fanden sich nicht. Das Alter zeigte sich als ein weiterer entscheidender Einflussfaktor. Es wurde außerdem als Confounder für den Einfluss der WUR im KA, nicht aber für den Einfluss der WUR im SA, identifiziert. Eine Effektmodifikation durch das Alter oder andere Patientencharakteristika fand sich nicht. Alle Modelle zeigten eine gute Modellgüte ($p < 0,05$ im Omnibus-Test) sowie eine zufriedenstellende Anpassung an die Daten ($p > 0,07$ im Hosmer-Lemeshow-Test). Kollinearität zwischen den Prädiktoren bestand nicht (Varianz-Inflationsfaktor $< 1,1$). Der Anteil der durch die Modelle erklärten Varianz war gering (Nagelkerkes $R^2 < 2,5$). Darüber hinaus kennzeichneten sich die geschätzten Odds-Ratios (OR), welche die Stärke des Einflusses der WUR im KA und SA auf die jeweiligen Zielparameter darstellten, durch breite Konfidenzintervalle. In allen Modellen war die Spezifität ($\geq 75\%$) weitaus größer als die Sensitivität (13% - 55%). Die einzelnen Modelle sind im Folgenden beschrieben:

Modell 1:

Im finalen Modell für die Angabe einer sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur im Patientenfragebogen fanden sich eine WUR im KA über 2,5 (VRS-ratio) und das Alter als signifikant positive Einflussgrößen. Adjustiert für Altersunterschiede war die Wahrscheinlichkeit, einen sofortigen Effekt der Akupunktur zu bemerken, bei Patienten mit einer WUR im KA über 2,5 (VRS-ratio) um das 3,8-fache (95%-KI der OR [1,4 – 10,2]) gegenüber Patienten mit einer WUR im KA, die höchstens bei 2,5 (VRS-ratio lag), erhöht. Mit jedem Lebensjahr stieg die Wahrscheinlichkeit eine sofortige Schmerzreduktion zu erfahren um 6% (95%-KI [1% - 11%]). Das Alter erschien zudem als Confounder für den Effekt der WUR im KA. Im Modell 0.1 war der Effekt der WUR durch das Alter maskiert, was sich durch eine niedrigere OR (2,6; 95%-KI [1,1 - 6,3]) im Vergleich zum Modell 1 zeigte.

Modell 2:

Auch für einen ausgeprägten sofortigen Effekt der Akupunktur, im Sinn einer über 50%-igen Schmerzreduktion (Item 2 im Patientenfragebogen), zeigte sich ein signifikanter Einfluss der WUR im KA und des Alters. Die Wahrscheinlichkeit einen solch ausgeprägten sofortigen Effekt der Akupunktur zu erfahren, lag bei Patienten mit einer WUR im KA über 2,5 (VRS-ratio) adjustiert für das Alter um das 5,5-fache (95%-KI der OR, [1,8 – 17,1]) höher als bei Patienten mit einer WUR von höchstens 2,5 (VRS-ratio). Mit jedem Lebensjahr stieg sie um 11% (95%-KI [4% - 18%]). Das Alter trat auch in diesem Modell als Confounder für den Effekt der WUR im KA auf, was durch eine geringere OR (2,8; 95%-KI [1,1 - 7,5]) für den Einfluss der WUR im KA im nicht adjustierten Modell 0.2 als im Modell 2 deutlich wurde. Gegenüber Modell 1 war in Modell 2 die Spezifität mit 94% besonders hoch, während die Sensitivität mit 26% gering ausfiel.

Modell 3:

Ein ausgeprägter sofortiger Effekt der Akupunktur, im Sinn einer über 50%-igen Schmerzreduktion, (Item 2 im Patientenfragebogen) zeigte sich auch beeinflusst durch eine WUR im SA von über 2,5 (VRS-ratio). Dieser Effekt stellte sich unabhängig vom Alter mit einer nicht adjustierten OR von 3,4

(95%-KI [1,3 – 9,1]) im Modell 0.3 und einer adjustierten OR von 3,2 (95%-KI [1,2 – 8,9]) im Modell 3 dar. Der Einfluss des Alters schlug sich mit einer OR von 1,07 im Modell nieder, was einer mit jedem Lebensjahr um 7% (95%-KI [1% - 14%]) ansteigenden Wahrscheinlichkeit, einen ausgeprägten Soforteffekt durch Akupunktur zu erfahren, entspricht. Die Sensitivität des Modells 3 war mit 13% am niedrigsten von allen identifizierten Modellen, während die Spezifität wie in Modell 2 bei rund 94% lag.

Modell 4:

Die Wahrscheinlichkeit eine mindestens 30%-ige Schmerzreduktion (gemessen anhand der VRS) nach der ersten Akupunktur im MNS zu erfahren zeigte sich bei Patienten mit einer WUR größer als 2,5 (VRS-ratio) um das 4,3-Fache (95%-KI [1,6 – 11,8]) erhöht und stieg pro Lebensjahr um 8% (95%-KI [2% - 13%]). Ähnlich zu Modell 1 zeigte sich das Alter als Confounder hinsichtlich des Einflusses durch die WUR im KA (nicht adjustierte OR 2,6; 95%-KI [1,1 – 6,4]). Modell 4 wies das ausgewogenste Verhältnis zwischen Sensitivität (55%) und Spezifität (80%) auf.

Zur graphischen Darstellung der Modelle 1-4 wurde mittels einer ROC-Analyse die Altersgrenze mit der besten Trennschärfe für das Ansprechen auf Akupunktur, gemessen anhand der jeweiligen Zielgröße, bestimmt. Dieses lag jeweils bei 53 Jahren. Der Anteil der Patienten, die gemessen anhand der dichotomen Zielgrößen der einzelnen Modelle auf Akupunktur ansprachen, ist für die vier Subgruppen, die gemäß der Prädiktoren gebildet wurden ($> / \leq 53$ a mit einer WUR $> / \leq 2,5$ (VRS-ratio)), in Abbildung 8 gezeigt. Hier wird der synergistische Effekt beider Prädiktoren deutlich. Für die gleichen vier Patientensubgruppen sind die kumulativen Responsefunktionen für die Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur gemessen anhand der VRS in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 21: Logistische-Regressionsmodelle zur Confounder adjustierten Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur und der VDT und WUR

| Modelldefinition | | Modell 0.1 | Modell 1 | Modell 0.2 | Modell 2 | Modell 0.3 | Modell 3 | Modell 0.4 | Modell 4 |
|---|-------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zielgröße | | Sofortiger Effekt | Sofortiger Effekt | Sofortiger Effekt > 50% | Sofortiger Effekt > 50% | Sofortiger Effekt > 50% | Sofortiger Effekt > 50% | VRS Δ Aku ≥ 30% | VRS Δ Aku ≥ 30% |
| Merkmalsverteilung [%] | | Ja / Nein 37,9 / 61,0 | Ja / Nein 37,9 / 61,0 | Ja / Nein 24,2 / 75,8 | Ja / Nein 24,2 / 75,8 | Ja / Nein 25,0 75,0 | Ja / Nein 25,0 75,0 | Ja / Nein 40,9 / 59,1 | Ja / Nein 40,9 / 59,1 |
| Prädiktor 1 | | WUR im KA > 2,5 (VRS- ratio) | WUR im KA > 2,5 (VRS- ratio) | WUR im KA > 2,5 (VRS-ratio) | WUR im KA > 2,5 (VRS-ratio) | WUR im SA > 2,5 (VRS-ratio) | WUR im SA > 2,5 (VRS-ratio) | WUR im KA > 2,5 (VRS-ratio) | WUR im KA > 2,5 (VRS-ratio) |
| Prädiktor 2 | | - | Alter [a] | - | Alter [a] | - | Alter [a] | - | Alter [a] |
| Modellgrößen | | Modell 0.1 | Modell 1 | Modell 0.2 | Modell 2 | Modell 0.3 | Modell 3 | Modell 0.4 | Modell 4 |
| Prädiktor 1 | OR [95%-KI] | 2,63 [1,09 - 6,32] | 3,83 [1,44 - 10,18] | 2,84 [1,08 - 7,46] | 5,47 [1,75 - 17,13] | 3,42 [1,29 - 9,11] | 3,22 [1,17 - 8,86] | 2,64 [1,09 - 6,35] | 4,30 [1,56 - 11,81] |
| | p-Wert | 0,031* | 0,007* | 0,035* | 0,003* | 0,014 | 0,024* | 0,031* | 0,005* |
| Prädiktor 2 | OR [95%-KI] | - | 1,06 [1,01 - 1,11] | - | 1,11 [1,04 - 1,18] | - | 1,07 [1,01 - 1,14] | - | 1,08 [1,02 - 1,13] |
| | p-Wert | - | 0,014* | - | 0,002* | - | 0,026* | - | 0,004* |
| Konstante | OR | 0,43 | 0,02 | 0,21 | 0,00 | 0,20 | 0,01 | 0,49 | 0,01 |
| | p-Wert | 0,002* | 0,003* | < 0,001** | < 0,001** | < 0,001** | 0,002* | 0,008* | 0,001** |
| Omnibus Test | p-Wert | 0,030 | 0,003* | 0,034* | < 0,001** | 0,013* | 0,002* | 0,029* | 0,001** |
| H-L-Test | p-Wert | - | 0,311 | - | 0,169 | - | 0,076 | - | 0,407 |
| Nagelkerkes R ² | | 0,066 | 0,157 | 0,069 | 0,251 | 0,096 | 0,183 | 0,067 | 0,199 |
| VIF | | - | 1,056 | - | 1,056 | - | 1,034 | - | 1,056 |
| Korrekte Klassifizierung der Zielgröße[%] | Ja | 47,2 | 36,1 | 0,0 | 26,1 | 0,0 | 13,0 | 47,4 | 55,3 |
| | Nein | 74,6 | 86,4 | 100,0 | 94,4 | 100,0 | 94,2 | 74,5 | 80,0 |
| | Gesamt | 64,2 | 67,4 | 75,8 | 77,9 | 75,5 | 73,9 | 63,4 | 69,9 |

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 – 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; VDT: Detektionsschwelle für Vibration (x/8); WUR: Wind-Up-Ratio (VRS-ratio); VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; a: Jahre; *: statistisch signifikant auf einem α-Niveau von 5%; **: statistisch signifikant auf einem α-Niveau von 0,1%; OR: Odds-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; df: Freiheitsgrade; Omnibus-Test: Test zur Bewertung der Modellgüte (p<0,05 zeigt, dass das Modell relevant zur Erklärung der Varianz der Zielgröße beiträgt); H-L-Test: Hosmer-Lemeshow-Test zur Bewertung der Anpassungsgüte (p > 0,05 zeigt eine akzeptable Anpassung an die Daten); Nagelkerkes R²: Pseudo-Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke; VIF: Varianz-Inflationsfaktor zur Bewertung eventueller Korrelation zwischen den Prädiktoren

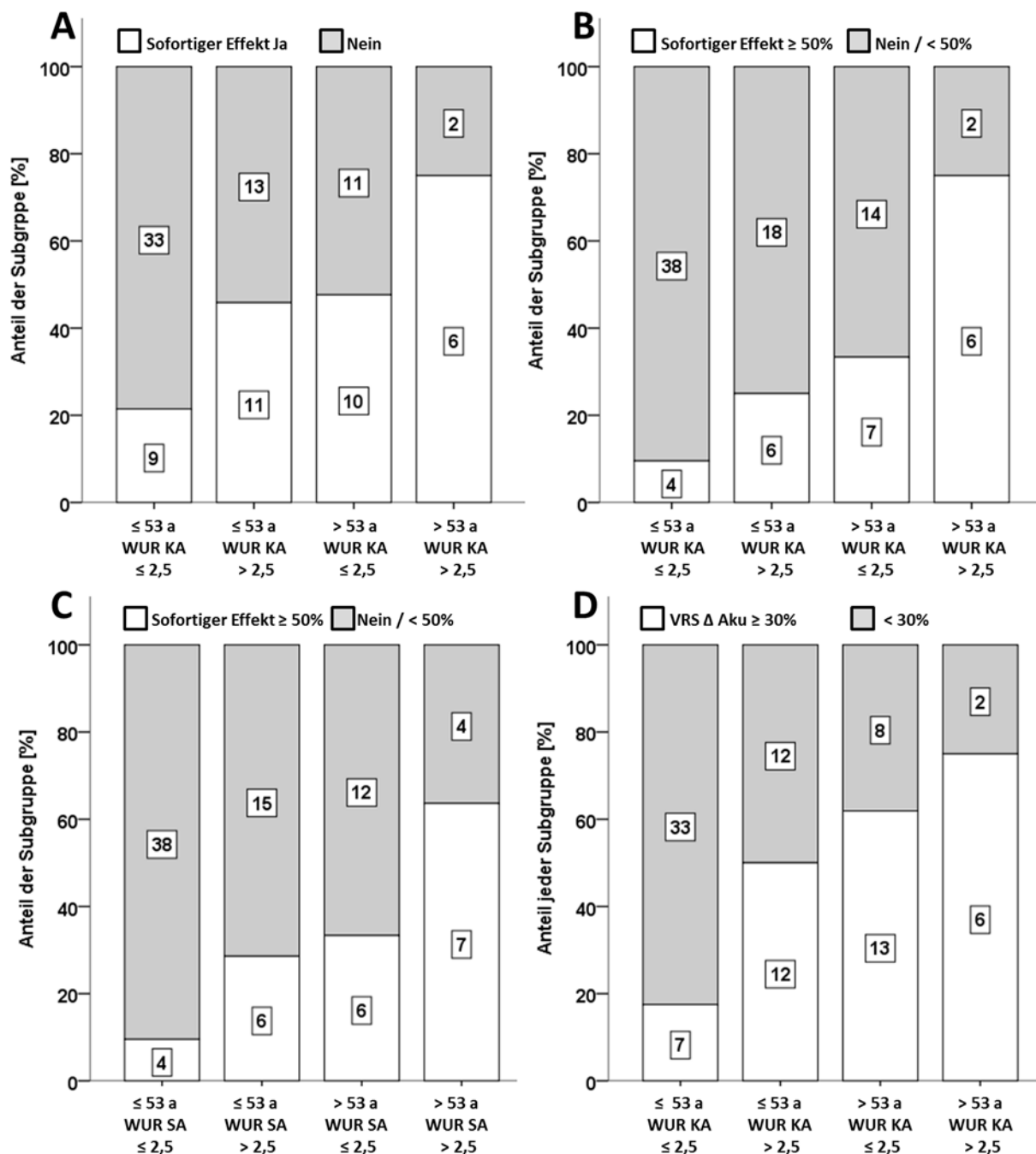


Abbildung 8: Graphische Darstellung der mittels logistischer Regression identifizierter Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur

- A. Sofortiger analgetischer Effekt der Akupunktur erhoben anhand des Patientenfragebogens in Assoziation mit dem Alter und der WUR im KA entsprechend des Modells 1 aus Tabelle 18
- B. Sofortiger analgetischer Effekt der Akupunktur mit über 50%-iger Schmerzreduktion erhoben anhand des Patientenfragebogens in Assoziation mit dem Alter und der WUR im KA entsprechend des Modells 2 aus Tabelle 18
- C. Sofortiger analgetischer Effekt der Akupunktur mit über 50%-iger Schmerzreduktion erhoben anhand des Patientenfragebogens in Assoziation mit dem Alter und der WUR im SA entsprechend des Modells 3 aus Tabelle 18
- D. Akupunktur-Responder-30 (über 30%-ige Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur erhoben anhand der VRS) in Assoziation mit dem Alter und der WUR im KA entsprechend des Modells 4 aus Tabelle 18

VRS Δ Aku \geq / $<$ 30%: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung größer beziehungsweise kleiner 30%; WUR: Wind-Up-Ratio (VRS-ratio); VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; SA: Schmerzareal; a: Jahre

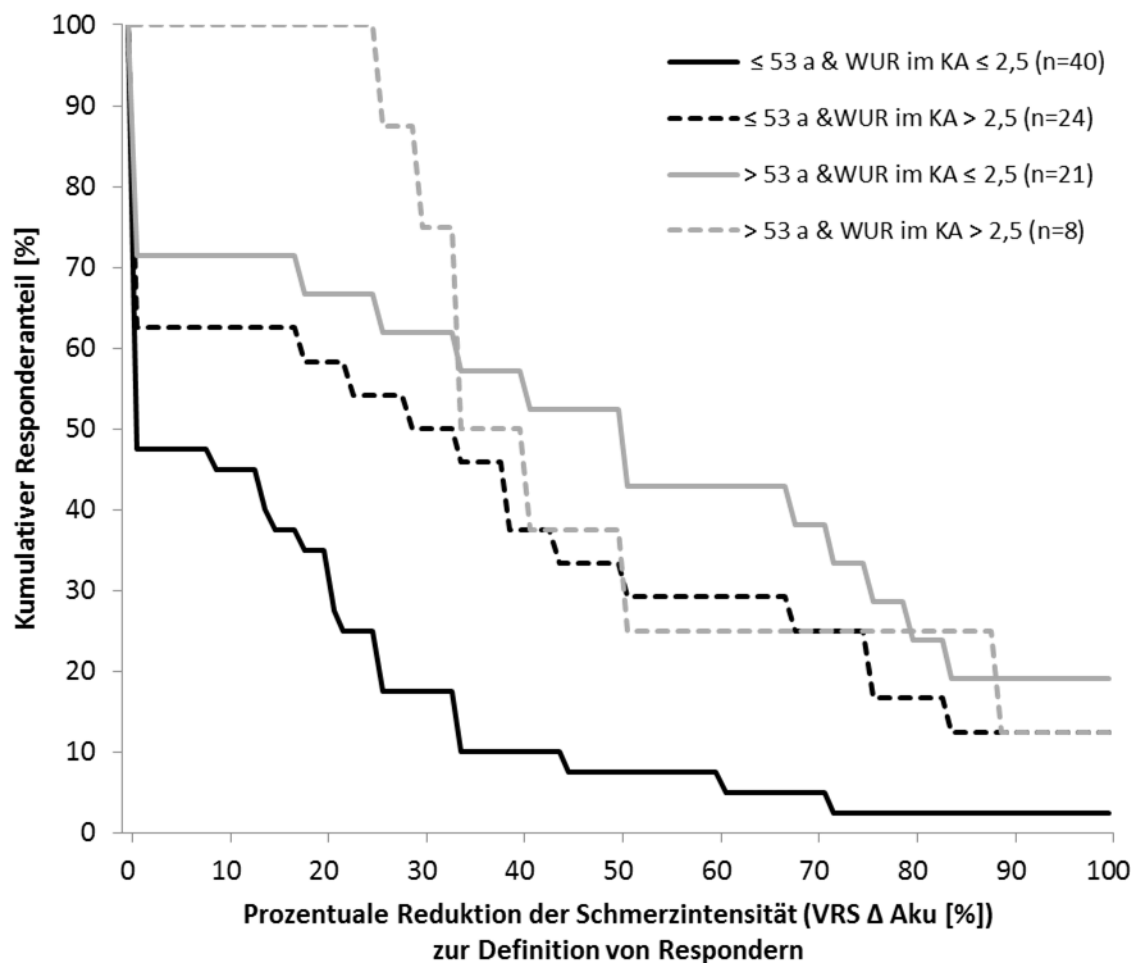


Abbildung 9: Kumulative Responderfunktion der Schmerzreduktion

In der kumulativen Responderfunktion werden die kumulativen Anteile an Respondern in der Patientenpopulation gegen den Prozentsatz der Schmerzreduktion nach der ersten Akupunkturbehandlung zur Definition der Responder aufgetragen. Dies ist für die nach Alter (\geq / $<$ 53 [a]) und WUR im KA (\geq / $<$ 2,5 VRS-ratio) gebildeten Subgruppen gezeigt. In der logistischen Regression zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters und der WUR im KA darauf, ob eine über 30%-ige Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur im MNS erreicht werden konnte.

VRS Δ Aku [%]: Prozentuale Veränderung der momentanen Schmerzintensität ermittelt anhand der verbalen Rating-Skala (0 - 100) nach der ersten Akupunkturbehandlung; WUR: Wind-Up-Ratio (VRS-ratio); VRS-ratio: Verhältnis der Schmerzintensitäten (verbale Rating-Skala; 0 - 100), ausgelöst durch einen einfachen und einen 10-fachen Pin-Prick-Reiz; KA: Kontrollareal; a: Jahre

5 Diskussion

5.1 Wind-Up-Ratio (WUR) als Prädiktor für eine sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur bei chronischen Schmerzpatienten

Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass eine gesteigerte WUR mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur assoziiert sei, wurde bestätigt. (2. Studienhypothese siehe Kapitel 5.2) Bei Patienten, die im Fragebogen angaben, eine sofortige Schmerzreduktion durch Akupunktur erfahren zu haben, war die WUR im KA signifikant und die WUR im SA tendenziell höher als bei Patienten, die keine Schmerzlinderung direkt nach der Akupunktur wahrgenommen hatten. Entsprechend war die Häufigkeit einer positiven Bewertung des Soforteffekts der Akupunktur anhand des Patientenfragebogens in dem Drittel der Patienten mit der höchsten WUR im KA und im SA ($> 2,5$ VRS-ratio) höher als bei den übrigen Patienten. Außerdem zeigte sich eine Assoziation einer gesteigerten WUR im KA ($> 2,5$ VRS-ratio) mit einer stärkeren mittleren Schmerzreduktion und einer häufiger um mindestens 30% reduzierten Schmerzintensität, gemessen anhand der VRS, nach der ersten Akupunktur. Alle genannten Zusammenhänge waren ohne Ausnahme auch nach einer Adjustierung für das Alter im logistischen Regressionsmodell nachweisbar.

Die dargestellten Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass chronische Schmerzpatienten mit einer ausgeprägten zentralen Sensibilisierung, die sich in einem gesteigerten Wind-Up äußert, eine höhere Chance haben eine Schmerzreduktion sofort nach Akupunktur zu erfahren. Da ein gesteigertes Wind-Up primär auf eine spinale synaptische Fazilitation zurückzuführen ist, sprechen die Ergebnisse für die desensibilisierende Wirkung der Akupunktur auf spinaler Ebene.

Dies ist die erste Studie, die den prädiktiven Wert sensorischer Parameter für die Wirkung der Akupunktur am Menschen untersucht hat. Daher können die vorgestellten Ergebnisse nicht denen ähnlicher Untersuchungen gegenübergestellt werden. Allerdings tragen Ergebnisse aus Tierversuchen, die auf einen Einfluss der Akupunktur auf die spinale synaptische Fazilitation hindeuten, sowie ein Vergleich zu Medikamentenstudien zur Interpretation der Ergebnisse auf neurophysiologischer Ebene bei.

5.1.1 Diskussion vor dem Hintergrund von Tierexperimenten zur Akupunkturwirkung auf eine spinale synaptische Fazilitation

Ein gesteigertes WUR wird auf eine spinale synaptische Fazilitation zurückgeführt. Diese ist bedingt durch eine gesteigerte Dichte von Rezeptoren für Glutamat (NMDA- und AMPA-Rezeptoren) und Neuropeptide in den spinalen Projektionsneuronen sowie durch Einschränkungen der deszendierenden Schmerzmodulation [169,167]. Da die Akupunktur als dekonditionierende und desensibilisierende Therapie verstanden wird, welche auch das endogene Schmerzhemmsystem aktiviert [13], erscheint es nachvollziehbar, dass besonders Patienten mit einem gesteigerten WUR von Akupunktur profitieren. Eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Tierversuchsstudien gibt Hinweise darauf, dass die spinale synaptische Fazilitation durch Akupunktur reduziert werden kann. So wurde beispielsweise beobachtet, dass die Konzentration pronozizeptiver Neuromodulatoren im Hinterhorn

des Rückenmarks durch die Nadelstimulation reduziert wird. Für Substanz P wurde dies am Kaninchen nach Dry Needling an myofaszialen Triggerpunkten [253] und an der Maus in einem Krebsmodell nach Elektroakupunktur gezeigt [254]. Auch die Expression des Rezeptors für Substanz P, NK1, dessen Aktivierung maßgeblich für den Anstoß von Proteinkinase-Signalwegen in spinalen Projektionsneuronen ist, war in einem Entzündungsmodell der Ratte nach Elektroakupunktur reduziert [255]. Über Proteinkinase-Signalwege erfolgt die Phosphorylierung von NMDA- und AMPA-Rezeptoren sowie deren Expressionssteigerung. Dass dieser Mechanismus durch Elektroakupunktur gehemmt wird, zeigen Studien an der Ratte im Entzündungsschmerz- [256] und in einem Diabetesmodell [257]. Eine herabgesetzte Expression von NMDA-Rezeptoruntereinheiten nach Nadeltherapie wurde wiederum bei Ratten mit chronischer viszeraler Hyperalgesie beobachtet [258,259].

Auch Mechanismen der spinalen Langzeitpotenzierung, wie die Gliazellaktivierung, scheinen durch Akupunktur beeinflussbar. So wurde an Ratten beobachtet, dass die Elektroakupunktur einer NGF-induzierten Hyperalgesie entgegenwirkt [260]. Eine Reduktion der pruritogen bedingten Gliazellaktivierung wurde im Mausmodell ebenfalls nach Elektroakupunktur gezeigt [261]. Konsistent damit sind die Beobachtungen, dass an der Ratte Elektroakupunktur im Krebsmodell die spinale Konzentration von IL-1 β [262] sowie die NO-Konzentration im neuropathischen Schmerzmodell reduziert [263]. Im neuropathischen Schmerzmodell der Ratte wurde außerdem eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese [264,265] und im Entzündungsmodell eine Reduktion der c-Fos-Expression festgestellt [266,267].

Zusammengenommen sprechen die genannten tierexperimentellen Studien für eine desensibilisierende Wirkung der Akupunktur auf spinaler Ebene. Diese könnte folglich besonders ins Gewicht fallen und zu einer Schmerzreduktion beitragen, wenn eine ausgeprägte spinale synaptische Fazilitation, ausgelöst durch zentrale Sensibilisierungsprozesse im Rahmen einer chronischen Schmerzerkrankung vorliegt. Die identifizierten spinalen Mechanismen der Akupunkturwirkung liefern somit wichtige Ansätze zur Erklärung des hier festgestellten prädiktiven Werts einer gesteigerten WUR als Zeichen zentraler Sensibilisierung für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur. Einschränkend ist anzumerken, dass in den genannten Tierexperimenten meist die Wirkung der Elektroakupunktur untersucht wurde, während in der hier vorgestellten Kohortenstudie eine manuelle Nadelstimulation erfolgte. Künftige Studien am Menschen sollten daher klären, ob sich eine gesteigerte WUR auch als Prädiktor für die analgetische Sofortwirkung der Elektroakupunktur erweist.

In künftigen Studien sollte außerdem Beachtung finden, dass hinsichtlich des prädiktiven Wertes der WUR für die prozentuale Reduktion der Schmerzintensität durch Akupunktur nicht von einem direkt linearen Zusammenhang auszugehen ist. Es ergab sich weder eine Korrelation der WUR im KA noch im SA mit der prozentualen Reduktion der Schmerzintensität. Vielmehr scheint sich eine relevante Verstärkung der synaptischen Effektivität in einer WUR über einem gewissen Cut-Off Wert widerzuspiegeln. Dieser wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl pragmatisch als das 66%-Perzentil der WUR in der Studienpopulation gewählt. Es ist möglich, dass sich dieser Cut-Off zwischen verschiedenen Patientenpopulationen je nach Indikation, Alter, Geschlecht oder

anderen Charakteristika unterscheidet. Die exakte Bestimmung von Grenzwerten, die ein gesteigertes Wind-Up definieren, bedarf einer weiteren Verifizierung in verschiedenen Strata großer Kohorten.

5.1.2 Diskussion vor dem Hintergrund der Mechanismen-basierten Medikamentenforschung

Wegweisend zum Verständnis des Wind-Up hat die Beobachtung beigetragen, dass es durch die Gabe von NMDA-Antagonisten wie Ketamin reduziert werden kann [203-206]. Dies zeigte, dass der erhöhten Schmerzempfindung, ausgelöst durch repetitive Reize, eine Steigerung der spinalen synaptischen Übertragung zugrunde liegt, für die eine Aktivierung der NMDA-Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran ausschlaggebend ist. Aber auch Opioide [268,269] und Antikonvulsiva [270,271] können das Wind-Up reduzieren, während hingegen Antidepressiva, eingesetzt in analgetischer Dosierung, keinen Einfluss auf das Wind-Up zu haben scheinen [271]. Dies wird dahingehend gedeutet, dass besonders Medikamente, die direkt auf die spinale synaptische Übertragung Einfluss nehmen, das Wind-Up reduzieren können. Analog deuten Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener Analgetika darauf hin, dass der Vorhersagewert eines stark ausgeprägten Wind-Up vor allem für den analgetische Effekt von Medikamenten gegeben sein soll, deren Wirkmechanismus auf der Reduktion der spinalen synaptischen Übertragung beruht. Hingegen scheint eine eingeschränkte konditionierte Schmerzmodulation prädiktiv für die Schmerzreduktion von Medikamenten, wie Antidepressiva, zu sein, die die absteigende Schmerzinhibition unterstützen [244].

Zum Beispiel identifizierten Eisenberg und Kollegen an gesunden Probanden ein gesteigertes Wind-Up als Prädiktor für die analgetische Wirksamkeit des Opioids Oxycodon, während kein Zusammenhang mit der Ausprägung der konditionierten Schmerzmodulation festgestellt wurde [19]. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies auf die spinale Wirkung von Opioiden hindeutet. Diese könnte bei Probanden, die eine gewisse synaptische Fazilitation aufweisen, besonders ins Gewicht fallen und einen stärkeren analgetischen Effekt bedingen als bei Probanden ohne eine solche spinale Sensibilisierung. Auch für die analgetische Wirkung des Antikonvulsiums Pregabalin, das durch eine Hemmung des präsynaptischen Calcium-Einstroms die spinale Signalübertragung reduziert, wurde eine Assoziation mit einem gesteigerten Wind-Up aber nicht mit der konditionierten Schmerzmodulation festgestellt [18]. Hingegen hatte ein verstärktes Wind-Up keinen, eine reduzierte konditionierte Schmerzmodulation allerdings schon, einen Vorhersagewert für die analgetische Wirksamkeit des Antidepressivums Duloxetine bei schmerzhafter Polyneuropathie [246]. Der analgetische Effekt von Duloxetine wird auf eine Unterstützung des deszendierenden Schmerzhemmsystems durch die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin zurückgeführt. Ein direkter Effekt auf eine gesteigerte spinale synaptische Übertragung erscheint nicht gegeben.

Dieser Argumentation folgend spricht die in der vorliegenden Studie festgestellte Assoziation zwischen einer hohen WUR und dem Soforteffekt der Akupunktur für die Bedeutung desensibilisierender spinaler Mechanismen bei der Nadeltherapie. Dies steht in Einklang mit den im vorangegangenen Kapitel 5.1.1 erläuterten Ergebnissen aus Tierversuchen. Außerdem ist denkbar,

dass über den Mechanismus der segmentalen Inhibition, der im Rahmen der Akupunktur angeregt wird [27], ebenso die spinale synaptische Fazilitation eingedämmt wird. Segmentale Inhibition bezeichnet die Aktivierung spinaler inhibitorischer Interneurone, vermittelt durch A-Faser-Input aus dem gleichen Segment, in dem ein noxischer Reiz appliziert wird [24,128].

Darüber hinaus geht man davon aus, dass der neuronale Input durch die Nadelstimulation im Sinn einer Gegenreaktion die gesamte Bandbreite endogener Schmerzhemmmechanismen aktiviert [14]; so auch die absteigende Schmerzhemmung. Folglich ist denkbar, dass auch die konditionierte Schmerzmodulation, wie bei Medikamenten, die die absteigende Schmerzhemmung unterstützen, einen prädiktiven Wert für die Akupunkturwirkung haben könnte. Dies spricht für die Notwendigkeit einer parallelen Untersuchung der Zusammenhänge der WUR und der konditionierten Schmerzmodulation mit der analgetischen Akupunkturwirkung bei gesunden Probanden wie auch bei chronischen Schmerzpatienten. Hierbei ist allerdings die geringe Reliabilität der konditionierten Schmerzmodulation zu beachten [272]. Diese gilt es zu optimieren und entsprechend zu standardisieren, um im Sinn einer Mechanismen-basierten Therapie Ergebnisse aus verschiedenen Studien vergleichen zu können.

5.2 Keine Assoziation der analgetischen Wirkung der Akupunktur mit der VDT

Die Hypothese, wonach eine reduzierte VDT im KA und / oder im SA negativ mit dem Ansprechen auf Akupunktur assoziiert wäre, konnte weder anhand der Ergebnisse des Patientenfragebogens noch anhand der Reduktion der Schmerzintensität nach der ersten Akupunkturbehandlung bestätigt werden. Diese Beobachtung steht dem Ergebnis einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe entgegen [27]. In einer Sekundäranalyse hatte sich gezeigt, dass gesunde Probanden, bei denen nach manueller Akupunktur eine Reduktion der Hitze- und Druckschmerzschwelle im behandelten Segment beobachtet wurde, eine höhere VDT aufwiesen als Probanden, bei denen die manuelle Akupunktur keinen analgetischen Effekt hervorgerufen hatte [28].

Auf Basis dieser Beobachtung ergab sich die Vermutung, dass eine geringere A β -Faser Funktion (geringere Nervenfaserdichte oder geringer Leitfähigkeit), welche sich in der VDT widerspiegelt [17], mit einer geringeren Wirksamkeit der Akupunktur zusammenhängen könnte. Denn die Aktivierung von A β -Fasern ist entscheidend für die Aktivierung der segmentalen Inhibition [24,128], welche gemäß der vorangegangenen Untersuchung einen bedeutenden Mechanismus der analgetischen Akupunkturwirkung darstellt [27]. In dieser früheren Studie wurde allerdings speziell die segmentale Akupunkturwirkung anhand eines entsprechend gewählten Nadelschemas untersucht, während es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Praxisbeobachtung handelt, in der die Patienten mit individuellen, komplexeren Nadelschemata behandelt wurden. Es ist somit denkbar, dass der A β -Funktion eine gewisse Bedeutung für die segmentale Wirkung der Akupunktur zukommt, die aber im Verhältnis zur Gesamtheit der Wirkmechanismen einer umfassenden Behandlung wenig ins Gewicht fällt. Weitere Mechanismen der analgetischen Akupunkturwirkung, wie beispielsweise die Aktivierung des absteigenden Schmerzhemmsystems, die vornehmlich über C- und A δ -Fasern vermittelt wird [22], könnten die aufgrund einer verminderten A β -Faser Funktion herabgesetzte segmentale Hemmung kompensieren.

Außerdem wurde, wie eingangs erwähnt, postuliert, dass der Verlust der Detektionsfähigkeit, der mitunter mit chronischem Schmerz einhergeht, eher durch eine präsynaptische Inhibition durch den konstanten nozizeptiven Input bedingt ist [229,230] als durch einen Funktionsverlust peripherer Aβ-Fasern. Folglich wäre denkbar, dass eine Reduktion des nozizeptiven Inputs, im Fall einer erfolgreichen langfristigen Schmerzreduktion durch Akupunktur, mit einer Verbesserung der Detektionsfähigkeit mechanischer Reize bei betroffenen chronischen Schmerzpatienten einhergeht. Künftige klinische Untersuchungen sollten diese Fragestellung in ihrem Design berücksichtigen.

Darüber hinaus ist bei der Interpretation des Ergebnisses, dass hier keine Assoziation der VDT im KA oder im SA mit dem Ansprechen auf Akupunktur festgestellt wurde, die Datenstruktur zu beachten. Es ist anzunehmen, dass durch die unterschiedliche Lokalisation der von den Patienten am schmerzhaftesten empfundenen Areale (SA) die starke Streuung der VDT bedingt ist. Da eine Reduktion der VDT durch eine chronische Schmerzerkrankung besonders im SA zu erwarten ist [226], könnte die starke Streuung dazu geführt haben, dass ein vorliegender Zusammenhang mit der Akupunkturwirkung statistisch nicht nachweisbar war (siehe Kapitel 5.7.5 Variabilität der Schmerzareale). Auch wenn die hier vorgestellten Ergebnisse nicht auf einen Einfluss der VDT auf die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur hinweisen, kann dieser Zusammenhang nicht abschließend beurteilt werden. Hierfür wäre eine größere Fallzahl notwendig gewesen. Künftige Studien zum prädiktiven Wert der VDT für den Erfolg der Akupunktur und anderer Verfahren der chronischen Schmerztherapie sollten an Patienten mit derselben Grunderkrankung und ähnlicher Lokalisation der Schmerzareale erfolgen.

5.3 Einfluss des Alters

Das Alter der Studienteilnehmer zeigte sich positiv assoziiert mit dem Ansprechen auf Akupunktur. Dies deutete sich bereits in der explorativen Analyse der Zusammenhänge der Patientencharakteristika sowohl mit den Antworten im Patientenfragebogen als auch mit der Reduktion der Schmerzintensität an. Im logistischen Regressionsmodell bestätigte sich diese Assoziation. Es wurde deutlich, dass pro Lebensjahr die Chance auf Akupunktur anzusprechen um 6 – 10% steigt. Die graphische Darstellung, in der das Alter in dichotomisierter Form ($> / \leq 53$ Jahre) eingeht, soll diesen Zusammenhang verdeutlichen (Abbildung 8). Der Prozentsatz der Patienten, die im Fragebogen eine sofortige Schmerzreduktion durch Akupunktur positiv bewerteten oder eine Reduktion der Schmerzintensität gemessen anhand der VRS über 30% nach der ersten Akupunktur erfahren hatten, war bei den älteren Patienten ($> 53a$) stets höher als bei den jüngeren ($\leq 53a$). Auch die kumulativen Responderfunktionen zur Reduktion der momentanen Schmerzintensität, erhoben anhand der VRS, liegen für Probanden in einem Alter über 53 Jahren (graue Linien) über der kumulativen Responderfunktionen der jüngeren Studienteilnehmer (schwarze Linien; Abbildung 9).

Anzumerken ist bei der Interpretation des Einflusses des Alters auf den Akupunktureffekt, dass die genannten Aussagen nur auf die Altersspanne der hier untersuchten Patientenpopulation bezogen werden können (Median (IQR) 50,0 (43,0 - 55,8)). Auch der mittels einer ROC-Analyse identifizierte Cut-Off von 53 Jahren hat keine allgemeine Gültigkeit, sondern ist lediglich ein theoretischer Wert, welcher die graphische Darstellung erleichtern soll.

Eine Interpretation des Einflusses des Alters auf den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur anhand bestehender Literatur ist kaum möglich, da sich die meisten Studien mit dem Effekt einer kompletten Akupunkturserie befassen. In einer gepoolten Analyse von vier klinischen Studien zur zusätzlich zur Routineversorgung durchgeführten Akupunktur bei Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Kniegelenksarthrose und Kopfschmerz fand sich kein Einfluss des Alters auf den zusätzlichen Nutzen der Akupunktur [144]. Außerdem wurde in einer kürzlich durchgeführten Umfrage zwar beobachtet, dass Teilnehmer zwischen 50 und 64 Jahren häufiger Akupunktur in Anspruch nahmen, wohingegen der Nutzen der Akupunktur in Individuen dieser Altersgruppe nicht häufiger positiv bewertet wurde, als von jüngeren Teilnehmern [273]. Über die Ursachen des in der vorliegenden Studie identifizierten Einflusses des Alters auf den Soforteffekt der Akupunktur kann somit nur spekuliert werden. Plausibel erscheint eine Deutung der Ergebnisse hinsichtlich altersabhängiger Änderungen des sensorischen Systems. Es ist bekannt, dass die Detektions- wie auch die Schmerzschwellen im Alter sinken, sprich die Wahrnehmungsfähigkeit reduziert sich [274]. Es ist denkbar, dass die Akupunktur als Stimulationstherapie diese reduzierte Wahrnehmungsfähigkeit steigert und somit bei älteren Patienten eine stärkere Wirkung hat. Diese Hypothese wird durch eine aktuelle Arbeit gestützt, die zeigt, dass bei älteren gesunden Probanden durch eine Applikation experimenteller Reize die sensorische Perzeption stärker und lang anhaltender beeinflusst wird als bei jungen Probanden [275].

Weiterhin ist ein Therapeuten-spezifischer Einfluss ebenso möglich, wie ein Effekt des speziellen Settings der Akupunkturbehandlung in der Gruppe (siehe Kapitel 6.6.1 unter Limitationen). Soziodemographische Unterschiede zwischen den Altersgruppen erscheinen hierbei unwahrscheinlich, da gemäß der ROC-Analyse die beste Trennschärfe nicht für ein besonders hohes oder niedriges Alter erreicht wurde, sondern für ein mittleres Alter von 53 Jahren.

Eine Assoziation des Alters mit dem langfristigen Effekt der Akupunktur, welcher mittels des Patientenfragebogens erhoben wurde, konnte nicht festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit den oben genannten Studien, in denen ebenfalls keine Abhängigkeit des Erfolgs einer Akupunkturserie mit dem Alter festgestellt wurde [144,273]. Allerdings liegt nahe, dass in der hier vorgestellten Untersuchung die Antwort auf die Frage, ob die Akupunktur über den Behandlungszeitraum im MNS langfristig zu einer Verbesserung der Schmerzsituation beigetragen habe, eher den Behandlungserfolg des MNS insgesamt widerspiegelt. Der nicht zu beobachtende Einfluss des Alters würde somit im Einklang mit Forschungsergebnissen stehen, die eine Unabhängigkeit des Erfolgs multimodaler Therapieverfahren vom Alter zeigen [276,277].

5.4 Bewertung der Vorhersagewerte der WUR und des Alters für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur

Die hier vorgestellten Modelle zeigen, dass durch die untersuchten Prädiktoren die Schätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Individuum auf Akupunktur anspricht, je nach Zielgröße um bis zu 25% verbessert werden kann (Nagelkerkes- R^2 15,2 bis 24,7%). Dies unterstreicht die Bedeutung der WUR und des Alters als Prädiktoren für die analgetische Sofortwirkung der Akupunktur und deutet aber auch auf die Relevanz weiterer hier nicht erfasster Prädiktoren hin. Die Berücksichtigung der

WUR im KA beziehungsweise im SA allein verbessert, gemäß der nicht adjustierten Modelle (Modell 0.1 - 0.4), die Vorhersage darüber, ob bei einem Patienten durch Akupunktur eine sofortige Schmerzreduktion erreicht werden kann, um 6 bis 10%.

Das Alter zeigte sich als Confounder für den Einfluss der WUR im KA nicht aber im SA, was durch den Vergleich der jeweils für das Alter nicht adjustierten Modelle deutlich wird. Die Schätzungen der OR für den Effekt der WUR im KA sind in den für das Alter adjustierten Modellen stets größer als in den nicht adjustierten Modellen (*change in estimate*; Modell 0.1 vs Modell 1, Modell 0.2 vs Modell 2 und Modell 0.4 vs Modell 4), während sich die OR der WUR im SA durch eine Adjustierung für das Alter nicht verändert (Modell 0.3 vs Modell 3). Kollinearität zwischen dem Alter und der WUR war nicht gegeben. Dies zeigte sich in einem geringen Variations-Inflationsfaktor in allen vier Modellen sowie in der eingangs durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen Alter und WUR. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die eine im Alter gesteigerte WUR an gesunden Probanden für die hitzeinduzierte [278], nicht aber für die Pin-Prick induzierte WUR [274] zeigen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass eine gesteigerte WUR nicht einen reinen Intermediärfaktor für die positive Assoziation des Alters mit dem Ansprechen auf Akupunktur darstellt. Das bedeutet, dass die WUR nicht nur aufgrund einer Assoziation mit dem Alter sekundär mit dem Soforteffekt der Akupunktur assoziiert war, sondern auch für sich allein genommen einen Einfluss auf das Ansprechen auf Akupunktur zu haben scheint.

5.5 Charakteristika der Studienpopulation und Implikationen für die externe Validität

Die externe Validität der vorgestellten Ergebnisse ist generell als hoch einzustufen, da keine spezifische Patientenselektion nach Diagnose oder weiteren Charakteristika vorgenommen wurde. Lediglich Erkrankungen, die unabhängig von Sensibilisierungsvorgängen im Rahmen der chronischen Schmerzerkrankung das sensorische Profil beeinflussen können, wurden als Ausschlusskriterien angesetzt.

Die in der vorgestellten Studie untersuchte Patientenpopulation zeigt weitgehend die typischen Charakteristika chronischer Schmerzpatienten, die in Einrichtungen der Maximalversorgung behandelt werden. Der Hauptteil der Patienten (83%) waren Frauen und mittleren Alters (Median 50 Jahre). Der hohe Prozentsatz an Frauen in der vorliegenden Studienpopulation liegt über demjenigen anderer deutscher schmerztherapeutischer Einrichtungen, wie eine Datenbankanalyse von 19 Praxen und Kliniken aus den Jahren 1998 bis 2004 zeigt [279]. Ein möglicher Grund, warum Frauen häufiger im multimodalen Schmerzintensivprogramm der hiesigen Einrichtung vertreten sind, ist, dass Frauen eher von einer Integration von TCM, Naturheilkunde und moderner Schmerzmedizin angesprochen werden als Männer. Es ist bekannt, dass komplementärmedizinische Verfahren häufiger von Frauen in Anspruch genommen werden als von Männern [280,281]. Ein Viertel der Patienten litt seit über 15 Jahren an ihren Beschwerden. Im Median lag die Schmerzdauer bei fünfeinhalb Jahren, was den mitunter langen Leidensweg der Patienten deutlich macht. Dies spiegelt sich außerdem in einem hohen Anteil an Patienten mit Chronifizierungsgrad drei nach Gerbershagen [252] wieder, in den die Anzahl der Arztwechsel, vorangegangene Operationen, Analgetikagebrauch, Anzahl der

Schmerzlokalisationen und die Schmerzdauer einfließen. Folglich kann bei der hier untersuchten Population von einem komplexen Patientengut ausgegangen werden.

Eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass der Erfolg der multimodalen Schmerztherapie geringer ausfällt, wenn viele andere Therapieverfahren im Vorfeld in Anspruch genommen wurden [282]. Ob sich der Vorhersagewert der WUR und des Alters für den analgetischen Soforteffekt der Akupunktur auch in weniger stark chronifizierten Patienten bestätigt, müssen künftige Studien mit größeren Fallzahlen zeigen. Bei Patienten, mit einem geringeren Grad der Chronifizierung ist allerdings zu erwarten, dass auch geringere Veränderungen des sensorischen Profils vorliegen, die die zentralen Sensibilisierungsprozesse widerspiegeln, was eine Untersuchung der Assoziation mit therapeutischen Effekten erschwert. Hier wurde von Patienten mit einem geringen Chronifizierungsgrad die Akupunkturwirkung auf das allgemeine Wohlbefinden weniger häufig als positiv bewertet. Obwohl diese Patienten lediglich 7% der Gesamtpatientenpopulation ausmachten, kann dies ein wichtiger Hinweis für weitere Untersuchungen sein.

Beispielsweise wäre es möglich, dass eine Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen Sympathikus- und Parasympathikusaktivität, wie sie für die Akupunktur beschrieben ist (siehe Kapitel 2.3.2.2), bei stärker chronifizierten Patienten von größerer Bedeutung ist und zu einer Verbesserung der Befindlichkeit führt. Vor diesem Hintergrund ist auch die Tatsache interessant, dass nur Patienten, die Analgetika einnahmen, im Patientenfragebogen angaben, eine über 50%-ige Schmerzreduktion nach der ersten Akupunktur erfahren zu haben. Im Rahmen der Rückwärtsselektion zur Determination der finalen logistischen Regressionsmodelle konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden. Da ein synergistischer Effekt der Akupunktur, insbesondere mit der Wirkung der Opiode, postuliert wurde, sollte dem Nebenbefund, dass Patienten, die keine Analgetika im Rahmen ihrer Schmerzbehandlung einnahmen, von keiner sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur berichteten, hinsichtlich der Planung künftiger Studien dennoch Bedeutung beigemessen werden. Darüber hinaus sollte in künftigen Studien untersucht werden, ob die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Assoziation der WUR mit dem Ansprechen auf Akupunktur unabhängig von der Schmerzerkrankung und der Schmerzlokalisation ist.

5.6 Änderung der Schmerzintensität im Studienzeitraum

In der vorliegenden Untersuchung wurde die prozentuale Änderung der Schmerzintensität, erhoben anhand der VRS, untersucht. Somit ist ein Einfluss des Ausgangswertes der Schmerzintensität in den durchgeführten Analysen nicht anzunehmen [283].

Eine Schmerzlinderung um mindestens 30% wurde bei 40 % der Patienten beobachtet, während 27% eine Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 50% erfuhren. Die beobachtete mediane Reduktion der durchschnittlich empfundenen Schmerzintensität nach der ersten Akupunktur lag bei 21%. In Anbetracht der Komplexität der chronischen Schmerzerkrankungen in der vorliegenden Patientenpopulation (55% Chronifizierungsgrad 3 nach Gerbershagen) kann dies als klinisch relevante Verbesserung eingestuft werden. Nach der aktuellen Richtlinie der *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) wird zwar erst eine Reduktion der Schmerzintensität um 30% als klinisch relevant gewertet [284], aber diese Klassifikation klinischer

Relevanz ist in der Bewertung von Behandlungen chronischer Schmerzen umstritten. In einer anderen Untersuchung wurde beispielsweise für muskuloskelettalen Schmerz die minimale klinisch relevante Veränderung der Schmerzintensität auf 15% geschätzt [285].

Dieser Argumentation folgend, ist die klinische Relevanz der Reduktion der Schmerzintensität nach MNS vorsichtig zu beurteilen. Die mittlere prozentuale Reduktion nach Beendigung des MNS lag für die maximale Schmerzintensität bei 12%, für die durchschnittliche bei 17% und für die momentane Schmerzintensität bei 33%. Einschränkend muss festgestellt werden, dass der Zeitpunkt der zweiten Erhebung der Schmerzintensität am letzten Programmtag nicht optimal ist. Die Bewertung des Therapieerfolgs sollte vielmehr mit einem gewissen Zeitabstand erfolgen, damit der Schmerzverlauf während der Therapie die Bewertung des letztendlichen Therapieerfolgs nicht beeinflusst. Die auffällig stärkere Reduktion der momentanen Schmerzintensität gegenüber der durchschnittlichen Schmerzintensität spricht dafür, dass dies hier ins Gewicht fällt. Die vorliegende Studie war allerdings nicht auf die Beurteilung des Therapieerfolgs des MNS ausgelegt. Die Nennung der Schmerzintensität nach Beendigung des MNS soll lediglich der Charakterisierung der Patienten zum Nachuntersuchungszeitpunkt dienen. Denn es ist wahrscheinlich, dass besonders die Bewertung des Beitrages der Akupunktur zur langfristigen Schmerzlinderung nicht vom Schmerzverlauf im MNS abgegrenzt werden kann. Somit lässt die Beobachtung, dass sich kein Zusammenhang weder der WUR noch der VDT mit der Bewertung des langfristigen Akupunkturerfolgs zur Schmerzreduktion nach multimodaler Therapie fand, keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu.

5.7 Limitationen

Obgleich die vorliegende Studie wichtige Hinweise auf Zusammenhänge der sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur mit dem Ausmaß sensorischer Zeichen der zentralen Sensibilisierung liefert, sind Limitationen, die aus dem gewählten Studiendesign, der Patientenpopulation und der sich ergebenden Datenstruktur resultieren, zu diskutieren.

5.7.1 Studiensetting und Untersuchereffekt

Die vorgestellte Studie wurde in den Ablauf des MNS integriert. Die Befragung der Patienten erfolgte am ersten Tag des multimodalen Schmerzintensivprogramms sowie am letzten Tag oder alternativ am ersten Nachuntersuchungstermin, maximal zwei Wochen nach Beendigung des Programms. Dadurch sind Interaktionseffekte mit der Behandlung im MNS selbst möglich. Eine mögliche Unsicherheit der Patienten am ersten Tag des Programms, über was sie während der Therapie erwartete, könnte ebenso wie besondere Zufriedenheit oder Unzufriedenheit mit dem Ablauf des MNS, die Antworten im Schmerzfragebogen und die Bewertung der Schmerzintensität beeinflusst haben. Außerdem wurden die sensorischen Testungen teilweise an wartenden Patienten während der ersten Akupunktur im Gruppensetting durchgeführt. Eine gewisse Geräuschbelastung, welche die Messungen beeinflusst haben könnte, war somit gegeben. Allerdings wurde diese stets auch im Sinn der erfolgten Akupunkturbehandlung auf ein Minimum reduziert. Eine weitere Limitation ist, dass der Untersucher, der über die Studie aufklärte, die sensorischen Messungen und die Bestimmung der Schmerzintensität vornahm sowie den Fragebogen austeilte, stets die gleiche Person war. Dies

könnte einen Bias bei der Bewertung des Therapieoutcomes im Sinn eines *social desirability bias* begünstigt haben [286]. Zusätzlich könnte die Tatsache, dass beide Untersucher der Studie Frauen waren, das Ergebnis beeinflusst haben. Es ist bekannt, dass Männer gegenüber weiblichen Untersuchern geringere Schmerzintensitäten angeben als gegenüber männlichen [287].

5.7.2 Methodik zur Bestimmung der WUR

In klinischen Untersuchungen besteht bislang kein Standard zur Bestimmung des Wind-Up. Hitzereize sowie mechanische und elektrische Stimuli werden hierbei verwendet [16]. In den Medikamentenstudien, die in Kapitel 5.1.2 genannt sind, wurde das Wind-Up mittels Hitzeschmerzreizen induziert, während in der hier vorgestellten Arbeit die WUR mittels einer Applikation wiederholter Pin-Prick-Stimulation, also mechanischer Reize, evaluiert wurde. Da mechanische Reize vornehmlich durch A δ -Fasern vermittelt werden und Hitzereize durch C-Fasern, sind die Studien nicht direkt vergleichbar. Allerdings ist anzunehmen, dass zentrale Sensibilisierungsmechanismen sich gleichermaßen in einer Steigerung des Hitze- als auch des Pin-Prick induzierten Wind-Up widerspiegeln. Beispielsweise wurde ein gesteigertes Wind-Up, sowohl ausgelöst durch Hitze [207,209] als auch durch Pin-Prick-Stimuli [208,210], bei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen gezeigt. Entsprechend des postulierten Mechanismus des gesteigerten Wind-Up, dass ein wiederholter C-Faser-Input eine spinale synaptische Fazilitation auslöst, wurde an gesunden Probanden nach Capsaicin-Applikation ein erhöhtes Pin-Prick induziertes Wind-Up beobachtet [166].

Die Wahl des Pin-Prick induzierten Wind-Up in der hier vorgestellten Studie begründet sich durch die im QST-Protokoll der DFNS standardisierte und validierte Form der WUR-Bestimmung [15]. Das Pin-Prick induzierte Wind-Up bietet in einem Studiensetting, das in den klinischen Ablauf integriert werden muss und somit eines optimalen Zeitmanagements bedarf, aufgrund des geringen zeitlichen und organisatorischen Aufwands offensichtliche Vorteile gegenüber eines Hitze induzierten Win-Up. Das Risiko möglicher Untersuchereffekte ist als gering einzustufen. Für dieses Verfahren wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität festgestellt ($r = 0,67$) [76], und in einer aktuellen, europaweiten Untersuchung zeigt sich zwischen verschiedenen Untersuchungszentren eine geringe Heterogenität der sensorischen Parameter, die gemäß des QST-Protokolls der DFNS erhoben wurden [288]. Eine Standardisierung des Hitze induzierten Wind-Up besteht bislang nicht. Allerdings kann, beispielsweise durch eine individuelle Adjustierung, der Reizstärke eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität erreicht werden ($ICC = 97,95\%$) [289]. Somit wäre für eine Folgestudie, zur Verifizierung der vorliegenden Ergebnisse, die aufwändigere Bestimmung der WUR mittels Hitzereizen wünschenswert.

5.7.3 Methodik zur Bestimmung der VDT

Die Methode, mittels der Rydell-Seiffer-Stimmgabel die VDT zu bestimmen, stellt ein Standardvorgehen in neurologischen Untersuchungen dar. Sie ist darauf ausgelegt eine pathologische Reduktion der Detektionsfähigkeit für Vibration zu objektivieren. In höheren Wertebereichen stellt sich bekanntermaßen häufig einen Deckeneffekt ein, wie auch die

Referenzdaten der DFNS zeigen [15]. Das bedeutet, dass sich viele Messwerte am oberen Ende der Messskala ansiedeln. Da es das Ziel der Arbeit war, besonders niedrige Werte der VDT hinsichtlich einer Assoziation mit dem Ansprechen auf Akupunktur zu untersuchen, ist eine Gefahr der Maskierung durch diesen Deckeneffekt nicht gegeben. Allerdings fand sich eine starke Streuung der VDT im SA, die die Interpretation des negativen Ergebnisses hinsichtlich einer Assoziation mit dem Effekt der Akupunktur erschwert. Die der starken Streuung der Messwerte zugrunde liegende Variabilität der Schmerzareale soll gesondert in Kapitel 5.7.5 behandelt werden.

5.7.4 Erwartungshaltung

Ein Selektionsbias könnte durch die speziellen Strukturen von MNS und MNS-R gegeben sein. Beide multimodale Therapieprogramme basieren neben moderner konventioneller Schmerztherapie auf TCM und klassischer Naturheilkunde. Es ist anzunehmen, dass zu einem Großteil Patienten teilnehmen, die offen für alternative Heilverfahren sind. Die daraus resultierende Erwartungshaltung gegenüber der Akupunktur könnte Einfluss auf den Therapieerfolg gehabt haben. Über die Bedeutung der Erwartungshaltung für die Akupunkturwirkung herrscht bislang auf Basis wissenschaftlicher Untersuchungen kein Konsens [290]. Speziell für den analgetischen Effekt der Akupunktur bei chronischem Schmerz ist auf Basis einer Meta-Analyse allerdings davon auszugehen, dass die Erwartung eines positiven Therapieeffekts den Behandlungserfolg begünstigt [142]. Darüber hinaus wird die Akupunktur in MNS und MNS-R stets vom gleichen Therapeuten-Team durchgeführt. Es ist bekannt, dass der Therapieerfolg im Fall einer guten Arzt-Patienten-Beziehung besser bewertet wird und darüber hinaus durch die Erwartungshaltung der Therapeuten [291] beeinflusst werden kann. Behandler-spezifische Effekte könnten somit ebenfalls die Zielparameter, die hier auf Patientenangaben beruhen, beeinflusst haben. Allerdings ist nicht zu vermuten, dass die genannten Faktoren einen Einfluss auf die hier als Prädiktoren untersuchten sensorischen Parameter, die VDT und die WUR, haben. Die Patientenaufklärung war hinsichtlich des Zusammenhangs der sensorischen Parameter mit der Akupunkturwirkung neutral formuliert worden. Da die Erwartungshaltung einen möglichen weiteren Faktor zur Prädiktion des Therapieerfolgs der Akupunktur darstellt, sollten künftige Untersuchungen zum Zusammenhang der Akupunkturwirkung mit dem sensorische Profil der behandelten Patienten die Erwartung an die Nadeltherapie als möglichen Confounder mit erfassen.

5.7.5 Variabilität der Schmerzareale

Bedingt durch den Einschluss von Patienten, die unter chronischen Schmerzerkrankungen verschiedenster Genese litten, waren die am schmerzhaftesten empfundenen Areale sehr unterschiedlich lokalisiert. Dies resultierte in einer stärkeren Streuung der VDT im SA als im KA. Deutlich wird dies in einem breiteren IQR für die VDT im SA (4,0 - 6,6) als im KA (7,0 - 8,0). In Anbetracht dessen erscheint die Fallzahl der vorgestellten Studie zu gering, um eine mögliche Assoziation der Akupunkturwirkung mit einer eingeschränkten Fähigkeit, Vibration zu detektieren, darzustellen. In der WUR zeigte sich keine größere Streuung im SA (IQR: 1,5 - 3,1) als im KA (IQR: 1,3 - 3,0). Entsprechende Referenzdaten, die anhand des vom DFNS entwickelten Protokolls erstellt wurden [15,225], unterstreichen diese Überlegung. Besonders die VDT ist an verschiedenen

Körperbereichen unterschiedlich ausgeprägt. Während Referenzdaten der VDT am Handrücken, Fußrücken und an der Stirn gesunder Probanden am oberen Ende des mittels der Rydel-Seiffer-Stimmgabel messbaren Bereichs liegen, ergeben sich beispielsweise für den oberen und unteren Rücken je nach Alter und Geschlecht mittlere Werte um 6/8. Die mittlere WUR liegt hingegen unabhängig vom Messareal bei den bisher etablierten Referenzdaten zwischen 2 und 3 (VRS-Ratio). Sowohl für die WUR als auch die VDT zeigt sich allerdings eine deutlich größere Streuung in rumpfnahen Messarealen im Vergleich zu Händen, Füßen und Stirn. Um der Problematik der starken Streuung zwischen verschiedenen Testarealen zu begegnen, sollten weitergehende Untersuchungen an Patienten mit kongruenter Hauptschmerzlokalisation durchgeführt werden. Dies würde die erforderliche Fallzahl reduzieren und darüber hinaus indikationsspezifische Ergebnisse liefern.

5.7.6 Fallzahl

Die ohne Dropout errechnete Fallzahl der Studie lag bei Annahme einer Verteilung der dichotomen Zielgröße von 33% zu 67%, die das Ansprechen auf Akupunktur widerspiegelt, bei 88 Patienten. Da die Patientenfragebögen nahezu vollständig ausgefüllt wurden, wurde diese Fallzahl hinsichtlich des Hauptzielparameters, die Angabe einer sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur im Patientenfragebogen, übertroffen. Für 92 Patienten konnten sowohl der Hauptzielparameter als auch alle Prädiktoren (WUR und VDT im KA und im SA) erhoben werden. Vor dem Hintergrund, dass 39% der Patienten eine sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur angaben, kann die Fallzahl der Studie im Allgemeinen als ausreichend betrachtet werden. Wie bereits erläutert, erscheint sie allerdings in Anbetracht der starken Streuung der VDT im SA zu gering, um eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Assoziation der VDT und dem Ansprechen auf Akupunktur zu erlauben.

Unabhängig davon sind für confirmatorische Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Confounder adjustierten Analyse größer angelegte Studien notwendig. Aufgrund der Verteilungseigenschaften der abhängigen und unabhängigen Variablen wurde hierzu ein binäres logistisches Regressionsmodell gewählt. Dieses liefert ab einer Fallzahl von 100 zwar zufriedenstellende Präzision, jedoch sollte die Anzahl der Beobachtungsfälle einer einzelnen Kategorie der abhängigen Variablen größer als 25 sein [292]. Betrachtet man Abbildung 8, so wird deutlich, dass dies für alle vier finalen Modelle, unabhängig von der Zielgröße, nicht der Fall ist. Insbesondere finden sich wenige Beobachtungsfälle mit vergleichsweise hohem Alter (> 53 Jahre) und einer hohen WUR. Die daraus resultierende geringe Präzision der Modelle spiegelt sich in den weiten Konfidenzintervallen der OR wieder, die den Einfluss der WUR im KA beziehungsweise im SA und des Alters auf die Wahrscheinlichkeit einen analgetischen Effekt der Akupunktur zu erfahren darstellen.

5.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen erstmals, dass eine im und auch außerhalb des Schmerzareals gesteigerte WUR als Zeichen zentraler Sensibilisierungsvorgänge bei chronischen Schmerzerkrankungen einen positiven Vorhersagewert für die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur hat. Dies spricht für die desensibilisierende Wirkung der Akupunktur auf spinaler Ebene.

Hinsichtlich der klinischen Anwendung der Akupunktur ist dies eine relevante Information, denn sofortige Therapieeffekte sind entscheidend für die Motivation und eine positive Konditionierung der Patienten im Behandlungsverlauf. Das Ergebnis rechtfertigt eine genauere Untersuchung von Patienten hinsichtlich ausgeprägter Zeichen einer zentralen Sensibilisierung in klinischen Studien. Es gilt zu klären, ob für weitere sensorische Parameter eine Assoziation mit der sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur besteht. Dies ermöglicht auch, andere Wirkmechanismen der Akupunktur, wie die Aktivierung endogener Schmerzhemmsysteme, näher zu beleuchten. In diesem Kontext drängt sich insbesondere die Frage auf, ob ein sofortiger und langfristiger Effekt der Akupunktur auch mit einer verminderten konditionierten Schmerzmodulation assoziiert ist, da die Akupunktur auch über eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung wirkt. Zudem ist denkbar, dass bestimmte sensorische Profile auch für andere Reiztherapieverfahren einen prädiktiven Wert haben. So gewonnene Erkenntnisse sind entscheidend für evidenzbasierte Therapieentscheidungen.

Darüber hinaus ist zu klären, ob die beschriebene Assoziation der WUR mit der sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur ein indikationsspezifischer Effekt ist; sprich, ob diese nur oder besonders bei bestimmten chronischen Schmerzerkrankungen auftritt. Anhand indikationsspezifischer Untersuchungen könnten zudem das Ausmaß dieser Assoziation genauer geschätzt und der Einfluss auf langfristige Effekte der Akupunktur näher beleuchtet werden.

Die Beobachtung, dass sich kein Zusammenhang weder der WUR noch der VDT, mit der Bewertung des langfristigen Akupunktureffekts zur Schmerzreduktion nach multimodaler Therapie fand, lässt keine eindeutige Schlussfolgerung zu. Denn eine Abgrenzung der langfristigen Akupunkturwirkung gegenüber dem gesamten Therapieerfolg ist nicht möglich. Hierzu wären Studien, in denen chronische Patienten über einen bestimmten Zeitraum nur mit Akupunktur behandelt werden, notwendig.

Die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur scheint unbeeinflusst von der Fähigkeit, Vibration zu detektieren, wobei die große Streuung, verursacht durch die unterschiedlichen Schmerzareale der Patienten, die Interpretation dieses Ergebnisses einschränkt. Auch hier könnten künftige Untersuchungen mit ähnlichem Design an umschriebenen Schmerzarealen weiteren Aufschluss liefern.

6 Zusammenfassung

Hintergrund

Chronische Schmerzen sind ein relevantes gesundheitsökonomisches Problem. Die Wirksamkeit der Akupunktur ist bei zahlreichen chronischen Schmerzerkrankungen belegt. Allerdings wird nur bei circa 50% der Patienten eine relevante Schmerzreduktion durch die Nadeltherapie erreicht. Die Gründe für dieses selektive Ansprechen auf die Akupunktur sind bislang weitgehend ungeklärt. Verschiedene neurophysiologische Mechanismen, insbesondere zentrale Sensibilisierungsprozesse, spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen eine Rolle und können sich im sensorischen Profil der Patienten widerspiegeln. Da die Akupunktur als desensibilisierende und regulative Therapie verstanden wird, ist zu vermuten, dass Patienten, bei denen eine ausgeprägte zentrale Sensibilisierung vorliegt, besonders von der Akupunktur profitieren. Ein Zusammenhang des Ansprechens auf Akupunktur mit sensorischen Empfindungsschwellen wurde bislang nicht untersucht. Es bestehen erste Hinweise für den Erfolg einer solchen Mechanismen-basierten Individualisierung bei der Auswahl von Analgetika. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit ein gesteigertes Wind-Up und eine mechanische Hypästhesie, beides sensorische Zeichen zentraler Sensibilisierung, als Prädiktoren für das Ansprechen auf Akupunktur zu untersuchen.

Material und Methoden

100 chronische Schmerzpatienten, die im Rahmen eines vierwöchigen multimodalen Schmerzintensivprogramms mindestens sechs Akupunkturbehandlungen erhielten, bewerteten anhand eines Patientenfragebogens die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur (Hauptzielparameter), ihren Beitrag zu einer langfristigen Verbesserung über den gesamten Behandlungszeitraum sowie die Wirkung der Nadeltherapie auf das allgemeine Wohlbefinden. Zusätzlich wurde die Schmerzstärke direkt vor und nach der ersten Akupunkturbehandlung mittels der verbalen Rating-Skala (VRS) erhoben. Diese bildete die Grundlagen für die Berechnung der prozentualen Schmerzreduktion durch die erste Akupunktur sowie die Identifikation von Akupunktur-Respondern, die eine über 30%-ige beziehungsweise über 50%-ige Schmerzreduktion erfahren hatten. Als potentielle Prädiktoren für diese Zielgrößen wurden ein gesteigertes Wind-Up, erhoben anhand der mittels Pin-Prick induzierten Wind-Up-Ratio (WUR), und eine mechanische Hypästhesie, erhoben anhand der Fähigkeit, Vibration zu detektieren (VDT), untersucht. Beide sensorischen Parameter wurden vor Beginn der Behandlung in dem schmerzhaftesten Körperareal (SA) und einem schmerzfreien Kontrollareal (KA) bestimmt. Die Zusammenhänge zwischen dem Ansprechen auf Akupunktur mit der WUR und der VDT im KA und im SA sowie mögliche Einflüsse durch verschiedene Patientencharakteristika wurden zunächst in einer explorativen Analyse evaluiert. Im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse erfolgte anschließend eine für Konfundierungseffekte adjustierte Analyse.

Ergebnisse

Bei Patienten, die im Fragebogen angaben, eine sofortige Schmerzreduktion durch Akupunktur erfahren zu haben, war die WUR im KA signifikant und die WUR im SA tendenziell höher als bei

Patienten, die keine Schmerzlinderung direkt nach der Akupunktur wahrgenommen hatten. Entsprechend war die Häufigkeit einer positiven Bewertung des analgetischen Soforteffekts der Akupunktur anhand des Patientenfragebogens in dem Drittel der Patienten mit der höchsten WUR ($> 2,5$ VRS-ratio) im KA und im SA höher als bei den übrigen Patienten. Außerdem zeigte sich eine Assoziation einer gesteigerten WUR im KA ($> 2,5$ VRS-ratio) mit einer stärkeren mittleren Schmerzreduktion und einer häufiger um mindestens 30% reduzierten Schmerzintensität, gemessen anhand der VRS nach der ersten Akupunktur. Alle genannten Zusammenhänge waren ohne Ausnahme auch nach einer Adjustierung für das Alter, als einzige identifizierte Quelle für Konfundierung, im logistischen Regressionsmodell nachweisbar. Je nach Zielgröße zeigte sich ein gesteigertes Wind-Up (WUR $> 2,5$ VRS-ratio) assoziiert mit einer 3-5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit auf Akupunktur anzusprechen. Ein Zusammenhang der VDT im KA oder im SA mit den Ergebnissen des Patientenfragebogens oder der Reduktion der Schmerzintensität, erhoben anhand der VRS, nach der ersten Akupunktur wurde nicht beobachtet.

Diskussion und Ausblick

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen erstmals, dass eine gesteigerte WUR als Zeichen zentraler Sensibilisierung bei chronischen Schmerzerkrankungen einen positiven Vorhersagewert für die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur hat. Da ein gesteigertes Wind-Up primär auf eine spinale synaptische Fazilitation zurückzuführen ist, sprechen die Ergebnisse für die desensibilisierende Wirkung der Akupunktur auf spinaler Ebene. Künftige Studien müssen zeigen, ob die beschriebene Assoziation der WUR mit der sofortigen Schmerzlinderung durch Akupunktur besonders bei bestimmten chronischen Schmerzerkrankungen auftritt.

Die sofortige Schmerzlinderung durch Akupunktur scheint unbeeinflusst von der Fähigkeit, Vibration zu detektieren, wobei die große Streuung, verursacht durch die unterschiedlichen Schmerzareale der Patienten, die Interpretation dieses Ergebnisses einschränkt. Hier könnten künftige Untersuchungen mit ähnlichem Design an umschriebenen Schmerzarealen weiteren Aufschluss liefern.

Es fand sich kein Zusammenhang, weder der WUR noch der VDT, mit der Bewertung des langfristigen Akupunktureffekts zur Schmerzreduktion nach multimodaler Therapie. Allerdings ist eine Abgrenzung der langfristigen Akupunkturwirkung zum gesamten Therapieerfolg nicht möglich. Um eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich sensorischer Parameter mit der langfristigen Akupunkturwirkung ziehen zu können, sind Studien, in denen chronische Schmerzpatienten über einen bestimmten Zeitraum nur mit Akupunktur behandelt werden, notwendig.

Es gilt zu klären, ob für weitere sensorische Parameter eine Assoziation mit der sofortigen oder langfristigen Schmerzlinderung durch Akupunktur besteht. In Anbetracht der Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung durch Akupunktur, drängt sich insbesondere die Frage auf, ob ein sofortiger und langfristiger Effekt der Akupunktur auch mit einer verminderten konditionierten Schmerzmodulation assoziiert ist. Zudem ist denkbar, dass bestimmte sensorische Profile auch für andere Reiztherapieverfahren einen prädiktiven Wert haben. So gewonnene Erkenntnisse sind entscheidend für evidenzbasierte Therapieentscheidungen.

7 Referenzen

- [1] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4):287-333.
- [2] Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009; 13(3):280-6.
- [3] Pain Proposal. European Pain Federation (EFIC) 2010: <http://www.efic.org/index.asp?sub=B57HFCF6J4043I>; zuletzt aufgerufen: 17.04.2016
- [4] Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2163-96.
- [5] Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6):968-74.
- [6] Main CJ, Sullivan MJL, Watson PW. Pain Management: Practical applications of the biopsychosocial perspective in clinical and occupational settings. 2. Auflage. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone - Elsevier 2008.
- [7] Treede RD. Entstehung der Schmerzchronifizierung. In: R Baron, W Koppert, M Strumpf, A Willweber-Strumpf, (Editoren). *Praktische Schmerztherapie - Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2011. S. 3 - 13.
- [8] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Witt CM, Linde K, Acupuncture Trialists C. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172(19):1444-53.
- [9] Vickers AJ, Linde K. Acupuncture for chronic pain. *JAMA* 2014; 311(9):955-6.
- [10] Willich SN, Reinhold T, Selim D, Jena S, Brinkhaus B, Witt CM. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with chronic neck pain. *Pain* 2006; 125(1-2):107-13.
- [11] Taylor P, Pezzullo L, Grant SJ, Bensoussan A. Cost-effectiveness of Acupuncture for Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Pract* 2014; 14(7):599-606.
- [12] Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, Linde K. Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med* 2004; 164(1):104-5.
- [13] Bäcker M, Hammes MG. *Acupuncture in the Treatment of Pain*. 1. Ausgabe. München: Churchill Livingstone - Elsevier 2010.
- [14] White A, Cummings M, Filshie J. *An introduction to western medical acupuncture*. Edinburgh: Churchill Livingstone - Elsevier 2011.
- [15] Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3):231-43.
- [16] Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. In: H-G Schaible, (Editor). *Pain Control*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2015. S. 79-102.
- [17] Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tolle T, Treede RD, Rolke R. Quantitative sensory testing. *Schmerz* 2014; 28(6):635-46; quiz 47-8.
- [18] Olesen SS, Graversen C, Bouwense SA, van Goor H, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Quantitative sensory testing predicts pregabalin efficacy in painful chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8(3):e57963.
- [19] Eisenberg E, Midbari A, Haddad M, Pud D. Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects. *Pain* 2010; 151(1):104-9.

- [20] Irnich D, Beyer A. [Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia]. *Schmerz* 2002; 16(2):93-102.
- [21] Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med* 2008; 36(4):635-45.
- [22] Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol* 2008; 85(4):355-75.
- [23] Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology* 2014; 120(2):482-503.
- [24] Sandkuhler J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol* 1996; 50(1):49-81.
- [25] Melin C, Jacquot F, Dallel R, Artola A. Segmental disinhibition suppresses C-fiber inputs to the rat superficial medullary dorsal horn via the activation of GABAB receptors. *Eur J Neurosci* 2013; 37(3):417-28.
- [26] Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tolle T, Treede RD, Rolke R. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz* 2016.
- [27] Baeumler PI, Fleckenstein J, Benedikt F, Bader J, Irnich D. Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition--a randomized controlled trial. *Pain* 2015; 156(11):2245-55.
- [28] Baeumler P, Benedikt F, Bader J, Fleckenstein J, Irnich D. Acupuncture induced changes of the pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition – a randomized controlled trial. International Scientific Acupuncture and Meridian Symposium (ISAMS) - Tokio, Japan 2014; (Posterpräsentation).
- [29] Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* 2015; 11(2):70-85.
- [30] International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Taxonomy - Pain Terms 2012: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>; zuletzt aufgerufen: 05.04.2016
- [31] Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, Borges GL, Bromet EJ, Demyttenaere K, de Girolamo G, de Graaf R, Gureje O, Lepine JP, Haro JM, Levinson D, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Seedat S, Watanabe M. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain* 2008; 9(10):883-91.
- [32] March L, Smith EU, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F, Buchbinder R, Vos T, Woolf AD. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(3):353-66.
- [33] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155(4):654-62.
- [34] Bellach B-M, Ellert U, Radoschewski M. Epidemiologie des Schmerzes – Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*; 43(6):424-31.
- [35] Salomon JA, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2129-43.
- [36] Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain* 1990; 40(3):279-91.
- [37] Krankheitskosten je Einwohner in € für Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS 2010; zuletzt aufgerufen: 17.04.2016
- [38] Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern 2002 - 2008. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS 2008: <http://www.gbe-bund.de/>; zuletzt aufgerufen: 17.04.2016

- [39] Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000; 27(6):1513-7.
- [40] Carragee EJ. Clinical practice. Persistent low back pain. *N Engl J Med* 2005; 352(18):1891-8.
- [41] Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, Sack B, Torner J, Bradley L, Zhang Y. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ* 2009; 339:b2844.
- [42] Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196(4286):129-36.
- [43] World Health Organization. International classification of functioning, disability and health : ICF. Genf: 2001.
- [44] van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013; 111(1):13-8.
- [45] Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29(1):6-19.
- [46] Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast* 2015; Article ID(504691).
- [47] Nagel B, Pfingsten M, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, Sabatowski R, Schiltenswolf M, Sittl R, Sollner W, Arnold B, Ad-hoc-Kommission Multimodale interdisziplinäre Schmerztherapie der Deutschen S. Structure and process quality of multimodal pain therapy. Results of a survey of pain therapy clinics. *Schmerz* 2012; 26(6):661-9.
- [48] Casser HR, Arnold B, Brinkschmidt T, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, Nagel B, Pfingsten M, Sabatowski R, Schiltenswolf M, Sittl R, Sollner W. Multidisciplinary assessment for multimodal pain therapy. Indications and range of performance. *Schmerz* 2013; 27(4):363-70.
- [49] Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Praktische Schmerzmedizin - Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie. 3. Ausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2007.
- [50] Die Schmerztherapie: interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag 2011.
- [51] Bonica JJ. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5(6):368-74.
- [52] Loeser JD. John Bonica: In Memoriam. International Association for the Study of Pain (IASP) 1994: <http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber=1129>; zuletzt aufgerufen: 17.04.2016
- [53] Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.- Sektion der International Association for the Study of Pain (IASP) 2012: <http://www.dgss.org/die-gesellschaft/>; zuletzt aufgerufen: 24.04.2016
- [54] Guzman J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1(CD000963).
- [55] Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9(CD000963).
- [56] Paternostro-Sluga T. EU Richtlinien zur Behandlung akuter und chronischer Rückenschmerzen. *Phys Rehab Kur Mes* 2006; 16(4):A59.
- [57] Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Jr., Shekelle P, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of P, American College of P, American Pain Society Low Back Pain Guidelines P. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147(7):478-91.

- [58] Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz. Kurzfassung. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2011: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-kreuzschmerz/nvl-kreuzschmerz-kurz-1.1.pdf>; zuletzt aufgerufen: 01.08.2014
- [59] Hildebrandt J, Pflingsten M, Franz C, Saur P, Seeger D. Multidisciplinary treatment program for chronic low back pain, part 1. Overview. *Schmerz* 1996; 10(4):190-203.
- [60] Neubauer E, Zahlten-Hinguranage A, Schiltenswolf M, Buchner M. Multimodal therapy patients with chronic cervical and lumbar pain. Results of a comparative prospective study. *Schmerz* 2006; 20(3):210-8.
- [61] Baeumler PI, Wiedemann J, Irnich C, Kohls N, Offenbaecher M, Winkelmann A, Lehmeyer L, Harreus G, Lang PM, Stumvoll A, Weber E, Wilming N, Gaida K, Faupel E, Wallach G, Jopen-Wolff B, Karoll A, Irnich D. Munich Outpatient Program in Complementary and Alternative Medicine MOCAM – Two Year Follow Up. Deutscher Schmerzkongress - Berlin, Deutschland 2009; (Posterpräsentation).
- [62] Nagel B, Korb J. Interdisciplinary treatment. Long-lasting, effective, and cost-effective. *Orthopäde* 2009; 38(10):907-8, 10-12.
- [63] Pohlmann K, Tonhauser T, Joraschky P, Arnold B. The Dachau multidisciplinary treatment program for chronic pain. Efficacy data of a diagnosis-independent multidisciplinary treatment program for back pain and other types of chronic pain. *Schmerz* 2009; 23(1):40-6.
- [64] Schutze A, Kaiser U, Ettrich U, Grosse K, Gossrau G, Schiller M, Pohlmann K, Brannasch K, Scharnagel R, Sabatowski R. Evaluation of a multimodal pain therapy at the University Pain Centre Dresden. *Schmerz* 2009; 23(6):609-17.
- [65] Busch H, Bodin L, Bergstrom G, Jensen IB. Patterns of sickness absence a decade after pain-related multidisciplinary rehabilitation. *Pain* 2011; 152(8):1727-33.
- [66] Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, Kaiser U, Klasen B, Klimczyk K, Lutz J, Nagel B, Pflingsten M, Sabatowski R, Schesser R, Schiltenswolf M, Seeger D, Sollner W. Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome. Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents. *Schmerz* 2014; 28(5):459-72.
- [67] Arnold B, Casser HR, Klimczyk K, Lutz J, Brinkschmidt T, Gralow I, Irnich D, Kaiser U, Nagel B, Schiltenswolf M, Pflingsten M, Sabatowski R, Sollner W. Acute inpatient multimodal pain therapy and rehabilitation: Framework conditions, tasks and differentiated patient allocation. *Schmerz* 2015; 29(6):641-8.
- [68] Irnich D, Stör W. Akupunktur. In: R Baron, W Koppert, M Strumpf, A Willweber-Strumpf, (Editoren). *Praktische Schmerzmedizin - Interdisziplinäre Diagnostik - Multimodale Therapie*, 3. Ausgabe. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2007. S. 179 - 87.
- [69] Dommerholt J, Fernandez-de-las-Penas C. Trigger Point Dry Needling - an Evidenced and Clinical-Based Approach. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone - Elsevier 2013.
- [70] Gleditsch J. MAPS - MikroAkuPunktSysteme. Stuttgart: Hippokrates Verlag 2002.
- [71] von Ammon K, Cardini F, Daig U, Dragan S, Freierb M, Hegyi G, Roberti di Sarsina P, Sörensen j, Ursoniu S, Weidenhammer W, Lewith G. Health Technology Assessment (HTA) and a map of CAM provision in the EU. CAMbrella - Work Package 5 Report 2013.
- [72] Melchart D, Streng A, Hoppe A, Jürgens S, Weidenhammer W, Linde K. Akupunktur bei chronischen Schmerzen - Ergebnisse aus dem Modellvorhaben der Ersatzkassen. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(4).
- [73] Lee JH, Choi TY, Lee MS, Lee H, Shin BC, Lee H. Acupuncture for acute low back pain: a systematic review. *Clin J Pain* 2013; 29(2):172-85.

- [74] Liddle SD, Pennick V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9(CD001139).
- [75] Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2016.
- [76] Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11(CD003281).
- [77] Xue CC, An X, Cheung TP, Da Costa C, Lenon GB, Thien FC, Story DF. Acupuncture for persistent allergic rhinitis: a randomised, sham-controlled trial. *Med J Aust* 2007; 187(6):337-41.
- [78] Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy* 2010; 65(7):903-10.
- [79] Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM, Roll S, Linde K, Pfab F, Niggemann B, Hummelsberger J, Treszl A, Ring J, Zuberbier T, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(4):225-34.
- [80] Hauswald B, Dill C, Boxberger J, Kuhlisch E, Zahnert T, Yarin YM. The effectiveness of acupuncture compared to loratadine in patients allergic to house dust mites. *J Allergy (Cairo)* 2014; 2014:654632.
- [81] MacPherson H, Richmond S, Bland M, Brealey S, Gabe R, Hopton A, Keding A, Lansdown H, Perren S, Sculpher M, Spackman E, Torgerson D, Watt I. Acupuncture and counselling for depression in primary care: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2013; 10(9):e1001518.
- [82] Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:762615.
- [83] Kim SY, Lee H, Chae Y, Park HJ, Lee H. A systematic review of cost-effectiveness analyses alongside randomised controlled trials of acupuncture. *Acupunct Med* 2012; 30(4):273-85.
- [84] Reinhold T, Roll S, Willich SN, Ortiz M, Witt CM, Brinkhaus B. Cost-effectiveness for acupuncture in seasonal allergic rhinitis: economic results of the ACUSAR trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111(1):56-63.
- [85] Spackman E, Richmond S, Sculpher M, Bland M, Brealey S, Gabe R, Hopton A, Keding A, Lansdown H, Perren S, Torgerson D, Watt I, MacPherson H. Cost-effectiveness analysis of acupuncture, counselling and usual care in treating patients with depression: the results of the ACUDep trial. *PLoS One* 2014; 9(11):e113726.
- [86] White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists. *BMJ* 2001; 323(7311):485-6.
- [87] Meissner K, Fassler M, Rucker G, Kleijnen J, Hrobjartsson A, Schneider A, Antes G, Linde K. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med* 2013; 173(21):1941-51.
- [88] Paterson C, Dieppe P. Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture. *BMJ* 2005; 330(7501):1202-5.
- [89] Paterson C, Britten N. The patient's experience of holistic care: insights from acupuncture research. *Chronic Illn* 2008; 4(4):264-77.
- [90] MacPherson H, Thomas K. Self-help advice as a process integral to traditional acupuncture care: implications for trial design. *Complement Ther Med* 2008; 16(2):101-6.
- [91] Evans M, Paterson C, Wye L, Chapman R, Robinson J, Norton R, Bertschinger R. Lifestyle and self-care advice within traditional acupuncture consultations: a qualitative observational study nested in a co-operative inquiry. *J Altern Complement Med* 2011; 17(6):519-29.
- [92] Baeumler PI, Fleckenstein J, Takayama S, Simang M, Seki T, Irnich D. Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(12):e113731.

- [93] Kong JT, Schnyer RN, Johnson KA, Mackey S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:187182.
- [94] Murotani T, Ishizuka T, Nakazawa H, Wang X, Mori K, Sasaki K, Ishida T, Yamatodani A. Possible involvement of histamine, dopamine, and noradrenalin in the periaqueductal gray in electroacupuncture pain relief. *Brain Res* 2010; 1306:62-8.
- [95] Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, Shen XY, Li A, Xin J, Ren K, Berman BM, Tan M, Lao L. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. *Br J Anaesth* 2012; 109(2):245-52.
- [96] Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977; 121(2):368-72.
- [97] Cheng RS, Pomeranz B. A combined treatment with D-amino acids and electroacupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone; naloxone reverses these effects. *Pain* 1980; 8(2):231-6.
- [98] Ha H, Tan EC, Fukunaga H, Aochi O. Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey. *Exp Neurol* 1981; 73(1):298-303.
- [99] Lagerweij E, Nelis PC, Wiegant VM, van Ree JM. The twitch in horses: a variant of acupuncture. *Science* 1984; 225(4667):1172-4.
- [100] Koo ST, Park YI, Lim KS, Chung K, Chung JM. Acupuncture analgesia in a new rat model of ankle sprain pain. *Pain* 2002; 99(3):423-31.
- [101] Cidral-Filho FJ, da Silva MD, More AO, Cordova MM, Werner MF, Santos AR. Manual acupuncture inhibits mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation in rats. *Neuroscience* 2011; 193:370-6.
- [102] Kitade T, Odahara Y, Shinohara S, Ikeuchi T, Sakai T, Morikawa K, Minamikawa M, Toyota S, Kawachi A, Hyodo M, et al. Studies on the enhanced effect of acupuncture analgesia and acupuncture anesthesia by D-phenylalanine (first report)--effect on pain threshold and inhibition by naloxone. *Acupunct Electrother Res* 1988; 13(2-3):87-97.
- [103] Simmons MS, Oleson TD. Auricular electrical stimulation and dental pain threshold. *Anesth Prog* 1993; 40(1):14-9.
- [104] Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, Kitaef R, Gehrig JD. Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal with naloxone. *Pain* 1980; 9(2):183-97.
- [105] Moret V, Forster A, Laverriere MC, Lambert H, Gaillard RC, Bourgeois P, Haynal A, Gemperle M, Buchser E. Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference? *Pain* 1991; 45(2):135-40.
- [106] Sjolund B, Terenius L, Eriksson M. Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand* 1977; 100(3):382-4.
- [107] Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* 1980; 2(8201):946-9.
- [108] Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage* 2009; 47(3):1077-85.
- [109] Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3):258-61.
- [110] Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain* 1991; 47(3):295-8.
- [111] Li QQ, Shi GX, Xu Q, Wang J, Liu CZ, Wang LP. Acupuncture effect and central autonomic regulation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:267959.

- [112] Longhurst JC, Tjen ALS. Acupuncture regulation of blood pressure: two decades of research. *Int Rev Neurobiol* 2013; 111:257-71.
- [113] Stener-Victorin E. Hypothetical physiological and molecular basis for the effect of acupuncture in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373(1-2):83-90.
- [114] Li H, He T, Xu Q, Li Z, Liu Y, Li F, Yang BF, Liu CZ. Acupuncture and regulation of gastrointestinal function. *World J Gastroenterol* 2015; 21(27):8304-13.
- [115] Pomeranz B, Cheng R, Law P. Acupuncture reduces electrophysiological and behavioral responses to noxious stimuli: pituitary is implicated. *Exp Neurol* 1977; 54(1):172-8.
- [116] Takeshige C, Tsuchiya M, Guo SY, Sato T. Dopaminergic transmission in the hypothalamic arcuate nucleus to produce acupuncture analgesia in correlation with the pituitary gland. *Brain Res Bull* 1991; 26(1):113-22.
- [117] Takeshige C, Tsuchiya M, Zhao W, Guo S. Analgesia produced by pituitary ACTH and dopaminergic transmission in the arcuate. *Brain Res Bull* 1991; 26(5):779-88.
- [118] Lin JG, Chang SL, Cheng JT. Release of beta-endorphin from adrenal gland to lower plasma glucose by the electroacupuncture at Zhongwan acupoint in rats. *Neurosci Lett* 2002; 326(1):17-20.
- [119] Wen HL, Ng YH, Ho WK, Fung KP, Wong HK, Ma L, Wong HC. Acupuncture in narcotic withdrawal: a preliminary report on biochemical changes in the blood and urine of heroin addicts. *Bull Narc* 1978; 30(2):31-9.
- [120] Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, Iles RK, Aslam M. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Pain* 2009; 147(1-3):60-6.
- [121] So EW, Ng EH, Wong YY, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod* 2009; 24(2):341-8.
- [122] Ntritsou V, Mavrommatis C, Kostoglou C, Dimitriadis G, Tziris N, Zagka P, Vasilakos D. Effect of perioperative electroacupuncture as an adjunctive therapy on postoperative analgesia with tramadol and ketamine in prostatectomy: a randomised sham-controlled single-blind trial. *Acupunct Med* 2014; 32(3):215-22.
- [123] Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, Maeda Y, Nierhaus T, Liang F, Witt CM. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI--a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2012; 7(4):e32960.
- [124] Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Hui KK, Audette JF. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(3):159-71.
- [125] Egorova N, Gollub RL, Kong J. Repeated verum but not placebo acupuncture normalizes connectivity in brain regions dysregulated in chronic pain. *Neuroimage Clin* 2015; 9:430-5.
- [126] Wancura-Kampik I. *Segmental Anatomy: The Key to Mastering Acupuncture, Neural Therapy, and Manual Therapy*. Munich: Elsevier 2012.
- [127] Musial F, Spohn D, Rolke R. Naturopathic reflex therapies for the treatment of chronic back and neck pain - Part 1: Neurobiological foundations. *Forsch Komplementmed* 2013; 20(3):219-24.
- [128] Sandkühler J. *Long-Lasting Analgesia following TENS and Acupuncture: Spinal Mechanisms beyond Gate Control*. IASP Press, Seattle, 9th World Congress on Pain - Progress in Pain Research and Management - Wien, Österreich 2000; 16:359 - 69.
- [129] Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13(12):5228-41.
- [130] Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G, Randic M. Low-frequency stimulation of afferent A-delta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997; 17(16):6483-91.

- [131] Chen J, Sandkuhler J. Induction of homosynaptic long-term depression at spinal synapses of sensory a delta-fibers requires activation of metabotropic glutamate receptors. *Neuroscience* 2000; 98(1):141-8.
- [132] Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signalling. *Med Hypotheses* 2009; 73(4):470-2.
- [133] Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X, Chen JF, Schnermann J, Takano T, Bekar L, Tieu K, Nedergaard M. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci* 2010; 13(7):883-8.
- [134] Takano T, Chen X, Luo F, Fujita T, Ren Z, Goldman N, Zhao Y, Markman JD, Nedergaard M. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. *J Pain* 2012; 13(12):1215-23.
- [135] Kashiba H, Ueda Y. Acupuncture to the skin induces release of substance P and calcitonin gene-related peptide from peripheral terminals of primary sensory neurons in the rat. *Am J Chin Med* 1991; 19(3-4):189-97.
- [136] Shinbara H, Okubo M, Kimura K, Mizunuma K, Sumiya E. Participation of calcitonin gene related peptide released via axon reflex in the local increase in muscle blood flow following manual acupuncture. *Acupunct Med* 2013; 31(1):81-7.
- [137] Loaiza LA, Yamaguchi S, Ito M, Ohshima N. Electro-acupuncture stimulation to muscle afferents in anesthetized rats modulates the blood flow to the knee joint through autonomic reflexes and nitric oxide. *Auton Neurosci* 2002; 97(2):103-9.
- [138] Jansen G, Lundeborg T, Kjartansson J, Samuelson UE. Acupuncture and sensory neuropeptides increase cutaneous blood flow in rats. *Neurosci Lett* 1989; 97(3):305-9.
- [139] Uchida S, Hotta H. Acupuncture affects regional blood flow in various organs. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5(2):145-51.
- [140] MacPherson H, Maschino AC, Lewith G, Foster NE, Witt CM, Vickers AJ, Acupuncture Trialists C. Characteristics of acupuncture treatment associated with outcome: an individual patient meta-analysis of 17,922 patients with chronic pain in randomised controlled trials. *PLoS One* 2013; 8(10):e77438.
- [141] Zhang S, Mu W, Xiao L, Zheng WK, Liu CX, Zhang L, Shang HC. Is deqi an indicator of clinical efficacy of acupuncture? A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013(750140).
- [142] Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, Willich SN, Melchart D. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007; 128(3):264-71.
- [143] Sherman KJ, Cherkin DC, Ichikawa L, Avins AL, Delaney K, Barlow WE, Khalsa PS, Deyo RA. Treatment expectations and preferences as predictors of outcome of acupuncture for chronic back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(15):1471-7.
- [144] Witt CM, Schutzler L, Ludtke R, Wegscheider K, Willich SN. Patient characteristics and variation in treatment outcomes: which patients benefit most from acupuncture for chronic pain? *Clin J Pain* 2011; 27(6):550-5.
- [145] Lee G, Rho S, Shin M, Hong M, Min B, Bae H. The association of cholecystokinin-A receptor expression with the responsiveness of electroacupuncture analgesic effects in rat. *Neurosci Lett* 2002; 325(1):17-20.
- [146] Lee GS, Han JB, Shin MK, Hong MC, Kim SW, Min BI, Bae H. Enhancement of electroacupuncture-induced analgesic effect in cholecystokinin-A receptor deficient rats. *Brain Res Bull* 2003; 62(2):161-4.
- [147] Ko ES, Kim SK, Kim JT, Lee G, Han JB, Rho SW, Hong MC, Bae H, Min BI. The difference in mRNA expressions of hypothalamic CCK and CCK-A and -B receptors between responder and non-responder rats to high frequency electroacupuncture analgesia. *Peptides* 2006; 27(7):1841-5.

- [148] Tang NM, Dong HW, Wang XM, Tsui ZC, Han JS. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain* 1997; 71(1):71-80.
- [149] Kim SK, Park JY, Koo BH, Lee JH, Kim HS, Choi WK, Shim I, Lee H, Hong MC, Shin MK, Min BI, Bae H. Adenoviral gene transfer of acetylcholinesterase T subunit in the hypothalamus potentiates electroacupuncture analgesia in rats. *Genes Brain Behav* 2009; 8(2):174-80.
- [150] Kim SJ, Chung ES, Lee JH, Lee CH, Kim SK, Lee HJ, Bae H. Electroacupuncture Analgesia Is Improved by Adenoviral Gene Transfer of Dopamine Beta-hydroxylase into the Hypothalamus of Rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013; 17(6):505-10.
- [151] Kim SK, Sun B, Yoon H, Lee JH, Lee G, Sohn SH, Kim H, Quan FS, Shim I, Ha J, Min BI, Bae H. Expression levels of the hypothalamic AMPK gene determines the responsiveness of the rats to electroacupuncture-induced analgesia. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14:211.
- [152] Park HJ, Lee HS, Lee HJ, Yoo YM, Lee HJ, Kim SA, Leem K, Kim HC, Seo JC, Kim EH, Lim S, Chung JH. Decrease of the electroacupuncture-induced analgesic effects in nuclear factor-kappa B1 knockout mice. *Neurosci Lett* 2002; 319(3):141-4.
- [153] Fais RS, Reis GM, Rossaneis AC, Silveira JW, Dias QM, Prado WA. Amitriptyline converts non-responders into responders to low-frequency electroacupuncture-induced analgesia in rats. *Life Sci* 2012; 91(1-2):14-9.
- [154] Wang K, Zhang R, Xiang X, He F, Lin L, Ping X, Yu L, Han J, Zhao G, Zhang Q, Cui C. Differences in neural-immune gene expression response in rat spinal dorsal horn correlates with variations in electroacupuncture analgesia. *PLoS One* 2012; 7(8):e42331.
- [155] Chae Y, Park HJ, Hahm DH, Yi SH, Lee H. Individual differences of acupuncture analgesia in humans using cDNA microarray. *J Physiol Sci* 2006; 56(6):425-31.
- [156] Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 2003; 982(2):168-78.
- [157] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.
- [158] Xanthos DN, Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(1):43-53.
- [159] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413(6852):203-10.
- [160] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139(2):267-84.
- [161] Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci* 2014; 17(2):153-63.
- [162] Schaible HG, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(2):210.
- [163] Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ* 2015; 351:h2730.
- [164] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000; 405(6783):183-7.
- [165] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407):31-9.
- [166] Max-Planck-Institut für Psychiatrie. Walter Zieglgänsberger erhält den Sertürner Preis für sein Lebenswerk - Anerkennung für außergewöhnliche Leistungen in der Schmerzforschung 2014: <http://www.psych.mpg.de/1919581/PM1404>; zuletzt aufgerufen:

- [167] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10(9):895-926.
- [168] Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16(3):316-32.
- [169] Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000; 61(2):169-203.
- [170] Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 1996; 66(2-3):105-8.
- [171] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152(3 Suppl):2-15.
- [172] Melnechuk T. A new Model. *Trends in Neurosciences* 1978.
- [173] Zieglgansberger W, Herz A. Changes of cutaneous receptive fields of spino-cervical-tract neurones and other dorsal horn neurones by microelectrophoretically administered amino acids. *Exp Brain Res* 1971; 13(2):111-26.
- [174] Beggs S, Salter MW. Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4):474-80.
- [175] Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(4):217-31.
- [176] Kuner R. Spinal excitatory mechanisms of pathological pain. *Pain* 2015; 156 Suppl 1:S11-7.
- [177] Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdla R, Liu XG, Sandkuhler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain* 2011; 7:20.
- [178] Sandkuhler J, Gruber-Schoffnegger D. Hyperalgesia by synaptic long-term potentiation (LTP): an update. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12(1):18-27.
- [179] Schadrack J, Neto FL, Ableitner A, Castro-Lopes JM, Willoch F, Bartenstein P, Zieglgansberger W, Tolle TR. Metabolic activity changes in the rat spinal cord during adjuvant monoarthritis. *Neuroscience* 1999; 94(2):595-605.
- [180] Hoheisel U, Koch K, Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain* 1994; 59(1):111-8.
- [181] Hoheisel U, Sander B, Mense S. Myositis-induced functional reorganisation of the rat dorsal horn: effects of spinal superfusion with antagonists to neurokinin and glutamate receptors. *Pain* 1997; 69(3):219-30.
- [182] Zieglgansberger W. Neuropeptides: Electrophysiology. In: LR Squire, (Editor). *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press 2009. S. 885-90.
- [183] Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999; 122 (Pt 12):2245-57.
- [184] Torebjork HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992; 448:765-80.
- [185] Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 1998; 74(2-3):257-68.
- [186] Sandkuhler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009; 89(2):707-58.
- [187] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014; 13(9):924-35.
- [188] Heinricher MM, Barbaro NM, Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. *Somatosens Mot Res* 1989; 6(4):427-39.
- [189] Fields HL, Malick A, Burstein R. Dorsal horn projection targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 1995; 74(4):1742-59.

- [190] Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120(11):3779-87.
- [191] Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(5):611-5.
- [192] Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011; 152(3 Suppl):S49-64.
- [193] Jensen KB, Regenbogen C, Ohse MC, Frasnelli J, Freiherr J, Lundstrom JN. Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain* 2016; 157(6):1279-86.
- [194] Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(6):646-52.
- [195] Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, Williams DA, Schmidt-Wilcke T, Farrell MJ, Eickhoff SB, Robin DA. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain* 2013; 14(7):663-75.
- [196] Gogolla N, Caroni P, Luthi A, Herry C. Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science* 2009; 325(5945):1258-61.
- [197] Lapossy E, Maleitzke R, Hrycaj P, Mennet W, Muller W. The frequency of transition of chronic low back pain to fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(1):29-33.
- [198] Macfarlane GJ. Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13(3):403-14.
- [199] Holm LW, Carroll LJ, Cassidy JD, Skillgate E, Ahlbom A. Widespread pain following whiplash-associated disorders: incidence, course, and risk factors. *J Rheumatol* 2007; 34(1):193-200.
- [200] Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002; 100(3):259-69.
- [201] Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Muscle pain: sensory implications and interaction with motor control. *Clin J Pain* 2008; 24(4):291-8.
- [202] Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD. Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* 2008; 139(2):315-23.
- [203] Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58(3):347-54.
- [204] Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67(1):69-77.
- [205] Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998; 75(2-3):349-54.
- [206] Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85(3):483-91.
- [207] Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91(1-2):165-75.
- [208] List T, Leijon G, Svensson P. Somatosensory abnormalities in atypical odontalgia: A case-control study. *Pain* 2008; 139(2):333-41.
- [209] Edwards RR, Quartana PJ, Allen RP, Greenbaum S, Earley CJ, Smith MT. Alterations in pain responses in treated and untreated patients with restless legs syndrome: associations with sleep disruption. *Sleep Med* 2011; 12(6):603-9.

- [210] Gerhardt A, Eich W, Janke S, Leisner S, Treede RD, Tesarz J. Chronic Widespread Back Pain is Distinct from Chronic Local Back Pain: Evidence from Quantitative Sensory Testing, Pain Drawings, and Psychometrics. *Clin J Pain* 2015.
- [211] Rabey M, Slater H, O'Sullivan P, Beales D, Smith A. Somatosensory nociceptive characteristics differentiate subgroups in people with chronic low back pain: a cluster analysis. *Pain* 2015; 156(10):1874-84.
- [212] Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain* 2016; 157(7).
- [213] Lev R, Granovsky Y, Yarnitsky D. Orbitofrontal disinhibition of pain in migraine with aura: an interictal EEG-mapping study. *Cephalalgia* 2010; 30(8):910-8.
- [214] Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(5):577-85.
- [215] Daenen L, Nijs J, Cras P, Wouters K, Roussel N. Changes in Pain Modulation Occur Soon After Whiplash Trauma but are not Related to Altered Perception of Distorted Visual Feedback. *Pain Pract* 2014; 14(7):588-98.
- [216] Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000; 88(1):69-78.
- [217] Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum* 2012; 64(9):2907-16.
- [218] Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(2):95-106.
- [219] Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008; 138(2):343-53.
- [220] Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmuhlen J, Flor H, Geber C, Hugel V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150(3):439-50.
- [221] Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994; 117 (Pt 3):579-91.
- [222] Bouhassira D, Attal N, Willer JC, Brasseur L. Painful and painless peripheral sensory neuropathies due to HIV infection: a comparison using quantitative sensory evaluation. *Pain* 1999; 80(1-2):265-72.
- [223] Grone E, Uceyler N, Abahji T, Fleckenstein J, Irnich D, Mussack T, Hoffmann U, Sommer C, Lang PM. Reduced intraepidermal nerve fiber density in patients with chronic ischemic pain in peripheral arterial disease. *Pain* 2014; 155(9):1784-92.
- [224] Kroigard T, Schroder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, Sindrup SH. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 2014; 21(4):623-9.
- [225] Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Toelle T, Birklein F, Eich W, Geber C, Gerhardt A, Weiss T, Magerl W, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain* 2014; 155(5):1002-15.

- [226] Geber C, Magerl W, Fondel R, Fechir M, Rolke R, Vogt T, Treede RD, Birklein F. Numbness in clinical and experimental pain--a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain* 2008; 139(1):73-81.
- [227] Westermann A, Ronnau AK, Krumova E, Regeniter S, Schwenkreis P, Rolke R, Treede RD, Richter H, Maier C. Pain-associated mild sensory deficits without hyperalgesia in chronic non-neuropathic pain. *Clin J Pain* 2011; 27(9):782-9.
- [228] Puta C, Schulz B, Schoeler S, Magerl W, Gabriel B, Gabriel HH, Miltner WH, Weiss T. Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients. *PLoS One* 2013; 8(3):e58885.
- [229] Janig W, Zimmermann M. Presynaptic depolarization of myelinated afferent fibres evoked by stimulation of cutaneous C fibres. *J Physiol* 1971; 214(1):29-50.
- [230] Magerl W, Treede RD. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3):136-9.
- [231] Werner MU, Mjobo HN, Nielsen PR, Rudin A. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology* 2010; 112(6):1494-502.
- [232] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008; 138(1):22-8.
- [233] Weissman-Fogel I, Granovsky Y, Crispel Y, Ben-Nun A, Best LA, Yarnitsky D, Granot M. Enhanced presurgical pain temporal summation response predicts post-thoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J Pain* 2009; 10(6):628-36.
- [234] Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24(2):119-28.
- [235] Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Wilder-Smith O, Laursen MB. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain* 2015; 156(1):55-61.
- [236] Greenspan JD, Slade GD, Bair E, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, Knott C, Mulkey F, Rothwell R, Maixner W. Pain sensitivity risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case control study. *J Pain* 2011; 12(11 Suppl):T61-74.
- [237] Edwards RR, Smith MT, Stonerock G, Haythornthwaite JA. Pain-related catastrophizing in healthy women is associated with greater temporal summation of and reduced habituation to thermal pain. *Clin J Pain* 2006; 22(8):730-7.
- [238] George SZ, Wittmer VT, Fillingim RB, Robinson ME. Sex and pain-related psychological variables are associated with thermal pain sensitivity for patients with chronic low back pain. *J Pain* 2007; 8(1):2-10.
- [239] Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; 10(5):447-85.
- [240] Robinson ME, Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, George SZ. Supra-threshold scaling, temporal summation, and after-sensation: relationships to each other and anxiety/fear. *J Pain Res* 2010; 3:25-32.
- [241] Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4):465-73.
- [242] Karshikoff B, Jensen KB, Ingvar M, Kosek E, Kalpouzos G, Soop A, Olgart Häglund C, Lekander m, Axelsson J. LPS increases pain sensitivity by decreased pain inhibition and increased insular activation. *Brain Behav Immun* 2015; 49(e1-e50):Abstract# 1508.

- [243] Karshikoff B, Lekander M, Soop A, Lindstedt F, Ingvar M, Kosek E, Olgart Hoglund C, Axelsson J. Modality and sex differences in pain sensitivity during human endotoxemia. *Brain Behav Immun* 2015; 46:35-43.
- [244] Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* 2015; 156 (Suppl 1):24-31.
- [245] Lavand'homme P, Roelant F. Effect of a low dose of ketamine on postoperative pain after elective Cesarean delivery according to the presence of a preoperative temporal summation. *SOAP Abstract* 2009; A(258).
- [246] Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012; 153(6):1193-8.
- [247] Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth* 2014; 113(1):148-56.
- [248] Zheng Z, Feng SJ, Costa C, Li CG, Lu D, Xue CC. Acupuncture analgesia for temporal summation of experimental pain: a randomised controlled study. *Eur J Pain* 2010; 14(7):725-31.
- [249] Irnich D, Beyer A. Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia. *Schmerz* 2002; 16(2):93-102.
- [250] Multimodales Schmerzprogramm. Klinik für Anaesthesiologie & Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation 2014: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Anaesthesiologie/de/patientenversorgung/schmerztherapie/SzAmb_INN/info-fuer-patienten/multimodales-schmerzprogramm/index.html; zuletzt aufgerufen: 09.03.2016
- [251] Simang M, Baeumler PI, Wiedemann J, Irnich C, Gaida K, Karoll A, Weber E, Wallach G, Jopen-Wolff B, Harreus G, Winkelmann A, Gleditsch J, Irnich D. Munich Outpatient Program in Complementary and Alternative Medicine for Chronic Pain (MOCAM) – Two Year Follow Up. 13th World Congress on Pain - Montreal, Canada 2010; (Posterpräsentation).
- [252] Frettlow J, Maier C, Gockel H, Huppe M. Validation of the German Mainz Pain Staging System in different pain syndromes. *Schmerz* 2003; 17(4):240-51.
- [253] Hsieh YL, Yang CC, Liu SY, Chou LW, Hong CZ. Remote dose-dependent effects of dry needling at distant myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles on reduction of substance P levels of proximal muscle and spinal cords. *Biomed Res Int* 2014; 2014:982121.
- [254] Lee HJ, Lee JH, Lee EO, Lee HJ, Kim KH, Lee KS, Lee CH, Nam DW, Kim SH, Lee HJ, Ahn KS. Substance P and beta endorphin mediate electroacupuncture induced analgesic activity in mouse cancer pain model. *Acupunct Electrother Res* 2009; 34(1-2):27-40.
- [255] Zhang RX, Liu B, Qiao JT, Wang L, Ren K, Berman BM, Lao L. Electroacupuncture suppresses spinal expression of neurokinin-1 receptors induced by persistent inflammation in rats. *Neurosci Lett* 2005; 384(3):339-43.
- [256] Kim HN, Kim YR, Jang JY, Shin HK, Choi BT. Electroacupuncture inhibits phosphorylation of spinal phosphatidylinositol 3-kinase/Akt in a carrageenan-induced inflammatory rat model. *Brain Res Bull* 2012; 87(2-3):199-204.
- [257] Manni L, Florenzano F, Aloe L. Electroacupuncture counteracts the development of thermal hyperalgesia and the alteration of nerve growth factor and sensory neuromodulators induced by streptozotocin in adult rats. *Diabetologia* 2011; 54(7):1900-8.
- [258] Tian SL, Wang XY, Ding GH. Repeated electro-acupuncture attenuates chronic visceral hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat irritable bowel syndrome model. *Life Sci* 2008; 83(9-10):356-63.
- [259] Liu H, Zhang Y, Qi D, Li W. Downregulation of the spinal NMDA receptor NR2B subunit during electro-acupuncture relief of chronic visceral hyperalgesia. *J Physiol Sci* 2016.

- [260] Aloe L, Manni L. Low-frequency electro-acupuncture reduces the nociceptive response and the pain mediator enhancement induced by nerve growth factor. *Neurosci Lett* 2009; 449(3):173-7.
- [261] Lin JG, Lee YC, Tseng CH, Chen DY, Shih CY, MacDonald I, Hung SY, Chen YH. Electroacupuncture inhibits pruritogen-induced spinal microglial activation in mice. *Brain Res* 2016; 1649(Pt A):23-29.
- [262] Zhang RX, Li A, Liu B, Wang L, Ren K, Qiao JT, Berman BM, Lao L. Electroacupuncture attenuates bone cancer pain and inhibits spinal interleukin-1 beta expression in a rat model. *Anesth Analg* 2007; 105(5):1482-8, table of contents.
- [263] Cha MH, Bai SJ, Lee KH, Cho ZH, Kim YB, Lee HJ, Lee BH. Acute electroacupuncture inhibits nitric oxide synthase expression in the spinal cord of neuropathic rats. *Neurol Res* 2010; 32 Suppl 1:96-100.
- [264] Lau WK, Chan WK, Zhang JL, Yung KK, Zhang HQ. Electroacupuncture inhibits cyclooxygenase-2 up-regulation in rat spinal cord after spinal nerve ligation. *Neuroscience* 2008; 155(2):463-8.
- [265] Jiang H, Yu X, Ren X, Tu Y. Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain. *J Tradit Chin Med* 2016; 36(1):85-91.
- [266] Lao L, Zhang G, Wei F, Berman BM, Ren K. Electro-acupuncture attenuates behavioral hyperalgesia and selectively reduces spinal Fos protein expression in rats with persistent inflammation. *J Pain* 2001; 2(2):111-7.
- [267] Lao L, Zhang RX, Zhang G, Wang X, Berman BM, Ren K. A parametric study of electroacupuncture on persistent hyperalgesia and Fos protein expression in rats. *Brain Res* 2004; 1020(1-2):18-29.
- [268] Eichenberger U, Giani C, Petersen-Felix S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Lumbar epidural fentanyl: segmental spread and effect on temporal summation and muscle pain. *Br J Anaesth* 2003; 90(4):467-73.
- [269] Suzan E, Midbari A, Treister R, Haddad M, Pud D, Eisenberg E. Oxycodone alters temporal summation but not conditioned pain modulation: preclinical findings and possible relations to mechanisms of opioid analgesia. *Pain* 2013; 154(8):1413-8.
- [270] Arendt-Nielsen L, Frokjaer JB, Staahl C, Graven-Nielsen T, Huggins JP, Smart TS, Drewes AM. Effects of gabapentin on experimental somatic pain and temporal summation. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32(5):382-8.
- [271] Mazo I, Roza C, Zamanillo D, Merlos M, Vela JM, Lopez-Garcia JA. Effects of centrally acting analgesics on spinal segmental reflexes and wind-up. *Eur J Pain* 2015; 19(7):1012-20.
- [272] Olesen SS, van Goor H, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in patients with painful chronic pancreatitis. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37(5):530-6.
- [273] Cramer H, Chung VC, Lauche R, Zhang Y, Zhang A, Langhorst J, Dobos G. Characteristics of acupuncture users among internal medicine patients in Germany. *Complement Ther Med* 2015; 23(3):423-9.
- [274] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151(3):598-605.
- [275] Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Vierck CJ, Mauderli AP, Riley JL, 3rd. Age-related differences in conditioned pain modulation of sensitizing and desensitizing trends during response dependent stimulation. *Behav Brain Res* 2015; 289:61-8.
- [276] Heinrich M, Hafenbrack K, Michel C, Monstadt D, Marnitz U, Klinger R. Measures of success in treatment of chronic back pain: pain intensity, disability and functional capacity: determinants of treatment success in multimodal day clinic setting. *Schmerz* 2011; 25(3):282-9.
- [277] Haase I, Kuhnt O, Klimczyk K. Importance of education level for effectiveness of multimodal pain therapy. *Schmerz* 2012; 26(1):61-8.

- [278] Edwards RR, Fillingim RB. Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2001; 2(6):307-17.
- [279] Frettlöh J, Maier C, Gockel H, Zenz M, Huppe M. Characterization of chronic pain patients in German pain centers : core data from more than 10,000 patients. *Schmerz* 2009; 23(6):576-91.
- [280] Bussing A, Ostermann T, Heusser P, Matthiessen PF. Usage of alternative medical systems, acupuncture, homeopathy and anthroposophic medicine, by older German adults. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011; 9(8):847-56.
- [281] Thomson P, Jones J, Browne M, Leslie SJ. Why people seek complementary and alternative medicine before conventional medical treatment: a population based study. *Complement Ther Clin Pract* 2014; 20(4):339-46.
- [282] Borys C, Lutz J, Strauss B, Altmann U. Effectiveness of a Multimodal Therapy for Patients with Chronic Low Back Pain Regarding Pre-Admission Healthcare Utilization. *PLoS One* 2015; 10(11):e0143139.
- [283] Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94(2):149-58.
- [284] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J, Impact. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005; 113(1-2):9-19.
- [285] Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 2004; 8(4):283-91.
- [286] Furnham A. Response bias, social desirability and dissimulation. *Personality and Individual Differences* 1986; 7(3):385-400.
- [287] Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 1991; 44(1):69-72.
- [288] Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Rice AS, Segerdahl M, Serra J, Sindrup SH, Tölle TR, Treede RD, Maier C. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain* 2016; 157(3):750-8.
- [289] Kong JT, Johnson KA, Balise RR, Mackey S. Test-retest reliability of thermal temporal summation using an individualized protocol. *J Pain* 2013; 14(1):79-88.
- [290] Prady SL, Burch J, Vanderbloemen L, Crouch S, MacPherson H. Measuring expectations of benefit from treatment in acupuncture trials: a systematic review. *Complement Ther Med* 2015; 23(2):185-99.
- [291] Witt CM, Martins F, Willich SN, Schutzler L. Can I help you? Physicians' expectations as predictor for treatment outcome. *Eur J Pain* 2012; 16(10):1455-66.
- [292] Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 1. Auflage. New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons Inc. 2000.

Danksagung

Zunächst möchte ich den Patienten des MNS und MNS-R danken durch deren Teilnahme diese Studie möglich wurde. Ich danke Ihnen für Ihre Zeit, für Ihre Bereitschaft, die sensorischen Testungen vornehmen zu lassen, und für Ihre Herzlichkeit. Mindestens genauso viel gelernt, wie durch meine akademische Ausbildung, habe ich dadurch, dass mich viele Patienten an Ihrer Geschichte teilhaben ließen. Besonderen Dank hierfür!

Herzlicher Dank gilt weiterhin meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Peter Conzen für seine stets uneingeschränkte Unterstützung und sein offenes Ohr. Sein wachsamer Blick und stets hilfreicher Rat hat mich in der Studienplanung, Analyse und Verfassung der Arbeit begleitet. Insbesondere danke ich ihm für die stets zeitnahe Rückmeldung, die Freiheit bei der Wahl des Themas, die gute Vorbereitung zur Promotionsvorprüfung und für die Lehre, dass sich die Arbeit am Detail immer auszahlt.

Meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Dominik Irnich möchte ich auch von Herzen für sein Vertrauen danken, mir das Forschungsprojektes zu übertragen, zu dem diese Dissertation verfasst wurde. Von ihm habe ich vor allem gelernt, dass im Zentrum von verantwortlichem klinischen Handeln und klinischer Forschung immer der Patient als Mensch steht. Ich danke ihm für seine Geduld, die Würdigung meiner Emotionen, seine Freude, Wissen weiterzugeben, und die gnadenlos und zugleich begeistert geführten Diskussionen während den wöchentlichen Forschungsbesprechungen. Ich hoffe die gemeinsame Arbeit für eine bessere Medizin und für die Menschwerdung geht weiter!

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Kollegen der Interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Innenstadt für die unbezahlbare moralische Unterstützung und das heilsame Arbeitsklima bedanken. Speziell danke ich Frau Erika Weber für ihre Hilfe bei der Studienorganisation und der Patientenmotivation. Frau Adelheid Wanninger gilt insbesondere mein Dank für ihre verlässliche Vertretung während meiner Urlaubstage. Den ärztlichen Kollegen Frau Dr. Barbara Jopen-Wolff, Frau Gesa Harreus, Frau Maria Durand und Frau Dr. Franziska Portzky, die während des Zeitraums der Datenerhebung die Akupunktur im MNS und MNS-R durchgeführt haben, danke ich für dafür, dass sie die Integration der Studie in den Behandlungsablauf ermöglicht haben.

Den lieben Menschen in meinem Freundeskreis danke ich für dafür, dass sie an mich glauben und Verständnis für mich hatten, wenn die Zeit für Privates manchmal knapp war. Die Stunden mit ihnen nach Feierabend geben mir stets viel Kraft.

Meiner Tante Frau Gerda Bäumler möchte ich ebenso für ihre stets unerschütterliche Wertschätzung und Motivation danken. Ich bin sehr dankbar für ihr Vorbild einer starken, mutigen sowie herzlichen Frau und ihre Begleitung auf meinem Weg.

Besonderer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern Brigitte und Herbert Bäumler. Durch ihre eigne Freude am Lernen, Wissen und Leben haben sie in mir die Liebe zur Forschung, der Medizin und den Menschen geweckt und gepflegt. Ihre liebevolle Unterstützung hat mir meine Ausbildung und auch das Verfassen dieser Arbeit ermöglicht. Ich danke Ihnen besonders dafür, dass nie ein Ziel zu weit und nie ein Traum zu bunt ist, um nicht gefördert zu werden. „Uns gehört die Welt!“ ist ein Satz, den ich dank ihnen in meinem Herzen tragen darf. DANKE

Appendix

| | |
|---|------|
| I) Dokumentationsbogen zur Erhebung von Patientendaten | ii |
| II) Fragen zur subjektiven Einschätzung der Akupunkturwirkung | iii |
| III) Patienteninformation und Einverständniserklärung | iv |
| IV) Ethikvotum in Kopie..... | viii |
| V) Eidesstattliche Versicherung | ix |

I) Dokumentationsbogen zur Erhebung von Patientendaten

Patientendaten

Datum prä: _____ Datum post: _____ Patienten-ID: _____

1. Geschlecht ☐ Männlich ☐ Weiblich

2. Geburtsdatum

3. Diagnose Hauptdiagnose _____

Nebendiagnose _____

4. Areal der Hauptschmerzen _____

5. Beginn der Hauptschmerzen

6. Schmerstärke

| | VAS | | |
|------------------|-----|-------------|-----------------|
| | prä | post 1. Aku | post letzte Aku |
| maximal | | | |
| durchschnittlich | | | |
| momentan | | | |

7. Sensorische Testung

| prä | VDT | | WUP | | | |
|-----|-----|----|-------|--------|-------|--------|
| | KA | SA | 1x KA | 10x KA | 1x SA | 10x SA |
| 1) | | | | | | |
| 2) | | | | | | |
| 3) | | | | | | |

| post letzte Aku | VDT | | WUP | | | |
|-----------------|-----|----|-------|--------|-------|--------|
| | KA | SA | 1x KA | 10x KA | 1x SA | 10x SA |
| 1) | | | | | | |
| 2) | | | | | | |
| 3) | | | | | | |

KA = Kontrollareal, SA = Schmerzareal

8. Medikation _____ Dosierung _____

_____ Dosierung _____

_____ Dosierung _____

II) Fragen zur subjektiven Einschätzung der Akupunkturwirkung

Fragebogen zur subjektiven Einschätzung der Akupunkturwirkung

Datum: _____

Patienten-ID: _____

1. Haben Sie eine **sofortige** Schmerzlinderung nach der Akupunktur verspürt?

☐ *Ja* ☐ *Nein*

2. Wenn ja, wurden Ihre Schmerzen um

☐ mehr als 50%
☐ weniger als 50% reduziert.

3. Haben Sie den Eindruck, dass sich eine **langfristige** Schmerzlinderung durch die Akupunktur eingestellt hat?

☐ *Ja* ☐ *Nein*

4. Wenn ja, wurden Ihre Schmerzen um

☐ mehr als 50%
☐ weniger als 50% reduziert.

5. Haben Sie das Gefühl, dass die Akupunktur zur Besserung Ihres allgemeinen Wohlbefindens beigetragen hat?

☐ *Ja* ☐ *Nein*

6. *Anzahl der erhaltenen Akupunktursitzungen*

III) Patienteninformation und Einverständniserklärung



KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE MEDIZIN
UND REHABILITATION



Klinikum der Universität München - Interdisziplinäre Schmerzzambulanz
Innenstadt: Pettenkoferstr. 8a - 80336 München

„Einfluss zentraler Sensibilisierung auf
die klinische Akupunkturwirkung bei
chronischen Schmerzen –
eine Pilotstudie“

Interdisziplinäre
Schmerzzambulanz
Innenstadt
PD. Dr. med. Dominik Irnich

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 7508
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 7507

Internet:
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München



Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

München,

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie „Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen – eine Pilotstudie“.

In dieser Untersuchung wollen wir Hinweise darüber sammeln, ob eine veränderte Schmerzempfindung und Empfindung von Berührungsreizen, mit dem Ansprechen auf die Akupunktur zusammenhängt.

Zu diesem Zweck dokumentieren wir Ihre Empfindung von Vibration sowie von Nadelstichen vor Beginn Ihrer Therapie in unserer Abteilung sowie nach Beendigung ihrer Behandlung. Hierzu verwenden wir eine Stimmgabel (Vibration) und sogenannte Pin-Prick-Stimulatoren (Nadelreize). Diese PinPrick-Stimulatoren bestehen aus stumpfen Nadeln, die an kleinen Bleigewichten befestigt sind und in einem Metallzylinder geführt werden. Mittels dieser PinPrick-Stimulatoren werden Ihnen schwache Nadelreize einer definierte Kraft (256mN) gesetzt. Dies verursacht erfahrungsgemäß das Gefühl eines leichten „Pieksens“. Eine Hautverletzung ist dabei nicht befürchten. Sowohl die PinPrick-Stimulatoren wie auch die Stimmgabel sind nach Deutschen Medizinproduktegesetz zugelassen und werden routinemäßig in neurologischen und schmerztherapeutischen Untersuchungen eingesetzt.

Nach Beendigung Ihrer Therapie werden Sie gebeten einen kurzen Fragebogen zu Ihren Erfahrungen während der Akupunkturbehandlungen und Ihrer Einschätzung der Wirksamkeit der Akupunktur auszufüllen.

Ihre Therapie wird durch die Teilnahme an der Studie nicht beeinflusst.

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:
Leiter der Schmerzzambulanz Innenstadt:
Kommissarischer Direktor der Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin u. Rehabilitation:
Leiter der Schmerzzambulanz Innenstadt:

Prof. Dr. B. Zwifler
PD Dr. D. Irnich
Prof. Dr. Dipl.-Ing. V. Jansson
Dr. A. Winkelmann

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinie 1,2,3 und U6, Tramlinien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor

Revision 01 / Stand 03/2009

Hintergrund der Untersuchung ist folgender: Die Akupunktur wirkt bei vielen Patienten schmerzlindernd, jedoch nicht bei allen. Bisher ist nicht bekannt, wer besonders gut oder schnell auf eine Akupunkturbehandlung reagiert.

Bin ich geeignet für die Studie?

Unser Team wird Sie im Rahmen der Behandlung besuchen und gemeinsam mit Ihnen prüfen, ob Sie die Teilnahmebedingungen erfüllen:

- Sie sind zwischen 18 und 70 Jahre alt.
- Sie besitzen gute Sprachkenntnisse in Deutsch.
- Sie leiden unter einer chronischen Schmerzerkrankung
- Sie haben keine Akupunkturbehandlung innerhalb der letzten vier Wochen erhalten.
- Sie sind im Augenblick nicht schwanger, verhüten in angemessener Weise und planen keine Schwangerschaft.

Verantwortliche der Studie:

Verantwortlicher Prüfarzt für diese Studie ist PD Dr. Dominik Irnich, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München. Die Studiendurchführung wird von Frau Petra Bäumler geleitet. Von ihr werden auch die Untersuchungen und Befragungen durchgeführt.

Nutzen-Risiko-Abschätzung

Durch die Studie wird Ihre Therapie in keiner Weise beeinflusst. Durch Ihre Teilnahme leisten sie einen Beitrag zu verstehen, welchen Schmerzpatienten die Akupunktur besonders hilft. Die Befragung, das Ausfüllen des Fragebogens und die Untersuchung Ihrer Empfindungsschwellen werden insgesamt ca. 15 Minuten in Anspruch nehmen. Die Untersuchung der Empfindung von Vibration und Nadelreizen werden auch in schmerztherapeutischen Routineuntersuchungen durchgeführt. Damit verbundene unerwünschte Wirkungen sind nicht zu erwarten. Die angewendeten Methoden sind nicht-invasiv, das heißt Ihre Haut wird auch durch die PinPrick-Stimulatoren nicht verletzt. Das Risiko, dass sie dennoch durch z.B. durch die stumpfen Nadeln eine Verletzung erleiden ist als sehr gering einzustufen.

Information zur Versicherung:

Als Patient der Interdisziplinären Schmerzambulanz, Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München sind Sie im Rahmen Ihres ambulanten bzw. teilstationären Aufenthalts für Unfälle innerhalb des Klinikgeländes und durch die Betriebshaftpflicht für verschuldetes Handeln aller Klinikmitarbeiter versichert. Dies schließt auch Untersuchungen im Rahmen von Studien ein.

Gerne stehen wir Ihnen für Ihre persönlichen Fragen zur Verfügung.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Ihre Zustimmung zu dieser Studie eine freie Willensentscheidung darstellt. Eine Ablehnung hat keinerlei nachteilige Folgen für Sie. Sie können darüber hinaus zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen Ihre Zustimmung widerrufen.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

PD Dr. med. Dominik Irnich (Verantwortlicher Prüfarzt) sowie seine Stellvertreter. Die Unterlagen werden in der Interdisziplinären Schmerzambulanz des Klinikums der LMU, Schillerstr. 45-47, 80336 München bis zum Januar 2024 aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.“

Sie erreichen uns unter der Telefonnummer 089/5160-7508 oder über die Pforte der chirurgischen Klinik, Pettenkoferstr. 8a, 089-5160-2511.



PD/Dr. med. Dominik Irnich

Interdisziplinäre Schmerzambulanz, Campus INN
Verantwortlicher Prüfarzt
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum der Universität München

Die Probandin/ der Proband _____ (Name) wurde von mir auf der Basis der obigen Ausführungen über Wesen, Bedeutung und Tragweite der beabsichtigten experimentellen Untersuchung aufgeklärt, hat deren Inhalt verstanden und hat Ihre/seine Einwilligung zur Teilnahme gegeben.

Datum, Ort

Name/Unterschrift des Prüfers

Ich bin über den Studienablauf informiert und meine Fragen sind ausreichend beantwortet worden.

Mit einer Teilnahme an der beschriebenen Untersuchung bin ich einverstanden.

Mir ist bewusst, dass meine Zustimmung zur Studienteilnahme eine freie Willensentscheidung darstellt. Ich wurde darüber informiert, dass eine Ablehnung keinerlei nachteilige Folgen für mich hat und ich darüber hinaus zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen meine Zustimmung widerrufen kann.

„Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Probandeninformation einverstanden“.

Datum, Name und Unterschrift des/der Patienten/-in

IV) Ethikvotum in Kopie



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
PD Dr. D. Irnich
Klinik f. Anästhesiologie
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
D-80336 München
München, 26.03.2013 Hb /sc

| | |
|----------------------|---|
| Titel: | Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen - eine Pilotstudie |
| Antragsteller | PD Dr. D. Irnich |
| Projekt- Nr | 092-13 |

Sehr geehrter Herr Kollege Irnich,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 21.03.2013 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

V) Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Bäumler, Petra Iris

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss zentraler Sensibilisierung auf die klinische Akupunkturwirkung bei chronischen Schmerzen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 06.03.2017

Ort, Datum

Petra Bäumler

Unterschrift Doktorandin/Doktorand